Travail des Laboratoires du Professeur agrégé L. Rénon à l'Hopital Necker
et du Dr Paul Claisse à l'Hopital de la Pitié

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

204

Année 1913 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **David THIBAUT**

Interne des Hôpitaux

TOXICITÉ GÉNÉRALE DU SÉRUM HUMAIN ET HÉMOLYSE

Président : M. GAUCHER, *professeur.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1913

Travail des Laboratoires du Professeur agrégé L. Rénon à l'Hopital Necker
et du Dr Paul Claisse à l'Hopital de la Pitié

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N° 204

Année 1913

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par David THIBAUT
Interne des Hôpitaux

TOXICITÉ GÉNÉRALE DU SÉRUM HUMAIN ET HÉMOLYSE

Président : M. GAUCHER, *professeur.*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23
1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. N....
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.

BALTHAZARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BERNARD	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GREGOIRE	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GUENIOT	LŒPER	RICHAUD
BROCA (André)	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	JOUSSET (André)	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
CLAUDE		OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LECÈNE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

in memoriam

A MON PÈRE

Agrégé libre à la Faculté de Médecine de Lille

A MA MÈRE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE LILLE

M. le Professeur FOLET (*in memoriam*)

M. le Professeur CALMETTE

Directeur de l'Institut Pasteur de Lille

M. le Professeur COMBEMALE,

doyen de la Faculté de Médecine de Lille

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Externat

1906-1907. M. le Dr MUSELIER

Internat provisoire

1907-1908. M. le Dr MILIAN

M. le Dr GRIFFON (*in memoriam*)

1908-1909. M. le Dr BARBIER

Internat

1909-1910. M. le Dr WURTZ, *agrégé*

1910-1911. M. le Dr HUDELO

M. le Dr GOUGET, *agrégé*

1911-1912. M. le Professeur GAUCHER

M. le Dr Paul CLAISSE

1912-1913. M. le Dr L. RENON, *agrégé*

A MM. les Drs CLERC, PISSAVY, BRUMPT, GOUGEROT, DELEZENNE, REMY, PETTIT et GÉRAUDEL

A mon ami CHEVALLIER

interne des hôpitaux

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GAUCHER

Membre de l'Académie de Médecine

Hommage respectueux

TOXICITÉ GÉNÉRALE
DU SÉRUM HUMAIN ET HÉMOLYSE

Les théories humorales paraissent à l'heure actuelle guider la plupart des biologistes, et malgré l'étendue du domaine de la pathologie expérimentale, c'est avec une certaine prédilection que les chercheurs ont dirigé leurs efforts dans le but de préciser les propriétés souvent mystérieuses des liquides organiques et en particulier du sérum humain.

Un des pouvoirs les plus anciennement reconnus aux sérums est la nocivité qu'ils peuvent présenter vis-à-vis des organismes étrangers.

L'attention des expérimentateurs a été maintes fois attirée sur ce fait et ils avaient essayé d'en comprendre la cause.

De suite ils avaient été frappés d'un phénomène important et constant la destruction globulaire qui suit l'injection d'un sérum dans la veine d'un animal.

C'est pourquoi les deux propriétés des sérums sanguins, toxicité et hémolyse devaient être envisagées dans leur rapport réciproque.

Et cependant leur solidarité, leur étroite dépendance

purent être contestées et tombèrent même dans l'oubli presque complet, à tel point que le pouvoir hémolytique ne parut plus du tout préoccuper les esprits, alors que les études sur la toxicité prirent à un certain moment, pendant une dizaine d'années environ, de 1887 à 1900, une importance considérable.

Nous devons de suite faire remarquer que, au cours de cette période sous l'impulsion donnée par M. Bouchard, ce furent surtout les médecins et les pathologistes qui s'occupèrent de la question.

Ils s'efforcèrent de reconnaître des modifications de toxicité dans le sérum des individus atteints de maladies diverses, en particulier de celles qui relèvent de l'autointoxication.

On s'aperçut bien vite cependant que les résultats donnés par cette méthode étaient loin d'être satisfaisants et les tentatives ne furent pas poussées plus loin.

C'est alors que parurent en 1898 deux mémoires celui de Belfanti et Carbonne et celui de Bordet, tous deux résultats de recherches basées sur l'introduction en biologie de la notion des anticorps et sur les théories récentes de l'immunité.

Ces auteurs traitaient de l'apparition du pouvoir hémolytique dans les sérums d'animaux injectés avec les globules d'une autre espèce.

Les Allemands s'emparèrent de ces faits expérimentaux et essayèrent de les expliquer à l'aide d'hypothèses qui attendent encore leur démonstration.

Malgré cela et d'après elles, on supposa que les propriétés acquises par les sérums devaient être dues à des

substances non isolées à l'heure actuelle et auxquelles on donna le nom d'hémolysines.

Celles qui ont été mises en évidence par Bordet n'existent que dans les sérums préparés et sont pour cette raison appelées artificielles ; elles doivent se distinguer des substances hémolytiques qui se rencontrent dans les sérums frais, et qui portent le nom d'hémolysines naturelles.

N'était-il pas permis de penser que l'étude de ces dernières devait peut-être éclairer d'un jour nouveau des questions qui, autrefois, n'avaient pas été résolues? Dans le cas qui nous occupe, on pouvait se demander si les relations entre la toxicité et l'hémolyse, que les anciens expérimentateurs avaient fort bien vues, ne seraient pas étudiées avec plus de profit en s'appuyant sur les faits établis récemment.

Si donc nous adoptons cette conception, nous voyons qu'il est nécessaire d'envisager les rapports que contractent entre elles les substances toxiques d'un sérum et l'hémolysine naturelle de ce sérum.

PLAN DU TRAVAIL

Les considérations précédentes nous conduisent à envisager la question à différents points de vue et nous subdiviserons notre travail en trois chapitres.

Le premier sera consacré à l'étude de la toxicité du sérum humain normal et pathologique. Des expériences personnelles et celles d'autres auteurs seront rapportées. Il s'agit simplement ici de préciser la dose de sérum mortelle pour l'animal en expérience. Les relations entre la toxicité et l'anaphylaxie seront également envisagées.

Dans un deuxième chapitre sera poursuivie l'étude de l'intoxication sérique. Pour cela on essayera de décrire d'une part les symptômes présentés par les animaux à la suite des injections de sérum, d'autre part les lésions constatées à l'autopsie. Puis nous exposerons les différentes opinions des auteurs sur le sujet. Ce travail analytique et critique conduira à émettre sur la cause de la nocivité du sérum une hypothèse, hypothèse qui a d'ailleurs été déjà défendue par plusieurs expérimenta-

teurs et qui consiste à regarder comme analogues pouvoirs toxique et hémolytique.

C'est pour la discuter qu'en dernier lieu, il sera pratiqué une série d'expériences qui toutes reposeront sur l'existence dans le sérum normal d'une hémolysine naturelle, avec ses deux constituants :

L'alexine ou complément ;

L'ambocepteur ou sensibilisatrice.

CHAPITRE PREMIER

DE LA TOXICITÉ DU SÉRUM HUMAIN PAR INJECTION INTRA-VEINEUSE

Avant d'examiner les résultats des différents auteurs, il est nécessaire de s'accorder sur le terme toxicité.

Faut-il avec Joffroy et Servaux entendre par équivalent toxique d'un corps la quantité minima de matière toxique qui, contenue entièrement en un instant donné dans le sang d'un animal tue fatalement un kilogramme de matière vivante.

Cette définition exigeant une grande vitesse d'injection, a le tort de considérer comme toxique une action purement mécanique. De plus l'émission d'urine qui survient souvent pendant l'injection deviendrait une cause d'erreur, car elle entraînerait l'élimination de substances toxiques.

Or il a été démontré expérimentalement par Guinard qu'il n'en est rien car l'urine des animaux injectés ne contient pas de principes toxiques.

D'après Bouchard l'équivalent toxique est la quantité de matière toxique capable de tuer un kilogramme d'animal vivant.

Quoi qu'il en soit, il faut distinguer avec la plupart des expérimentateurs deux variétés de toxicité :

La toxicité vraie.

La toxicité expérimentale.

La première est la quantité suffisante pour déterminer la mort immédiate de l'animal, c'est-à-dire pendant l'injection ; la deuxième est la quantité capable de tuer dans un bref délai.

Joffroy et Servaux pensent que celle-ci a une valeur plus grande. N'est-ce pas à elle que l'on a recours généralement pour déterminer le pouvoir toxique des corps ?

Elle est d'ailleurs bien plus avantageuse quand il s'agit de sérum humain car ainsi qu'il ressort de nos expériences, elle exige une quantité moindre de liquide.

Pour déterminer la toxicité d'un liquide on procède de la façon suivante :

Soit P le poids de l'animal, N la quantité de liquide injectée la formule :

$\frac{N \times 1000}{P}$ permettra de caculer la quantité de liquide capable de tuer un kilogramme d'animal.

Ce sera l'unité de toxicité en sérotoxie.

Afin de l'établir, différents appareils ont été proposés.

Après la seringue employée par Bouchard, Roger s'est servi d'un appareil ou la chasse du liquide se fait à l'aide d'une poire en caoutchouc.

Joffroy et Servaux utilisèrent le vase de Mariotte.

Quant à Dumarest, il a adopté l'appareil de Guinard.

Tous ces procédés ont surtout pour but de laisser s'exercer les actions vasomotrices et de respecter la

résistance de l'animal. Nous croyons toutefois qu'il suffit en réalité d'une seringue maniée avec quelques précautions ; pourvu que l'on ne se laisse pas aller à injecter d'un seul coup une grande quantité de liquide, on évite tous les inconvénients.

C'est d'ailleurs l'opinion de Guinard et de Dumarest.

Autrefois Cl. Bernard et d'autres accordaient à la rapidité de l'injection une grande importance : leur but était d'empêcher que l'animal en expérience urine, défèque ou vomisse, ce qui aurait amené une élimination de substances toxiques et aurait diminué d'autant l'action du poison injecté.

A l'heure actuelle on n'envisage plus du tout la chose de la même manière, et l'on pense qu'il faut au contraire éviter une vitesse trop grande, qui modifie la dynamique circulatoire.

Cette raison n'est pas valable ; jamais la quantité de liquide n'est assez considérable pour produire des désordres dans la circulation. Pour s'en rendre compte, il suffit d'injecter une quantité de liquide inoffensif équivalente à celle du sérum, aucun trouble en effet n'apparaît.

De plus ainsi que l'ont démontré les expériences de Dastre et Love, même avec de grandes masses de liquide, il n'apparaît pas d'hypertension car le jeu des émonctoires ne permet pas qu'elle s'établisse.

Il n'en est pas moins vrai que la vitesse d'injection doit être considérée, mais pour une autre raison, sur laquelle nous reviendrons.

Aussi c'est un facteur nullement négligeable et dans

toutes les expériences nous mentionnerons la rapidité avec laquelle l'injection aura été poussée.

Enfin comme Dumarest le remarque fort justement, le pouvoir toxique s'atténue avec le vieillissement ; il a observé le fait à la fois chez l'homme et chez les animaux ; c'est vers le quatrième jour que ce phénomène commence à se manifester : aussi nous noterons avec soin le moment où a lieu la prise de sang.

Ainsi donc la vitesse d'injection et l'âge du sérum sont pour nous les deux conditions qui influent le plus sur le pouvoir toxique : aussi nous en tiendrons particulièrement compte et nous les déterminerons toujours avec grand soin.

Il est par contre tout un ensemble de précautions sur lesquelles les auteurs ont insisté et qui nous paraissent ne pas mériter l'importance qu'on leur a attachée jusqu'ici.

En effet certains pensent utile de porter à 40° le liquide à injecter, c'est là une manœuvre superflue pourvu qu'il soit à la température du laboratoire.

Nous ne croyons pas non plus que le laquage du sérum, le contact prolongé avec le caillot entraînent des modifications appréciables dans la toxicité.

La prise rigoureusement aseptique du sérum est même secondaire.

C'est ce que démontre une expérience de Massiou. Deux lapins reçoivent le bouillon contenant les germes du sérum, l'un survit dix jours, l'autre indéfiniment.

Naturellement doivent être rejetés des sérums qui commencent à se putréfier.

Si l'asepsie des sérums passe au second plan : c'est que les résultats de l'intoxication sérique sont immédiats et se produisent au maximum quelques heures après l'injection.

Quoi qu'il en soit, et après ces différentes remarques, il faut pour pouvoir comparer les résultats des auteurs, admettre la distinction qui, par définition, a été indiquée plus haut et envisager successivement :

Une toxicité expérimentale.

Une toxicité vraie.

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

1° Sérums normaux

Les expériences pratiquées à ce point de vue sont peu nombreuses. Nous rapporterons celles de Dumarest, de Rouma, de Mairet et Bosc et quelques-unes personnelles.

Dumarest (1896) a injecté à deux lapins dans la veine jugulaire un sérum provenant d'un même individu et âgé de quinze heures.

La vitesse fut de 1 cent. c. 5.

1er Lapin. — Sérotoxie. 14,43
2e Lapin. — Sérotoxie. 16

Rouma (1898) prit le sérum à deux individus et l'injecta vingt-quatre heures après la prise de sang.

La vitesse fut de 6 cent. c.

1er Lapin. — Sérotoxie. . . . . 19 cent. c.
2e Lapin. — Sérotoxie. 29,55

Mairet et Bosc (1894) ne donnent d'indication ni sur l'âge des sérums employés ni sur la vitesse qu'ils ont

adoptée, ils se contentent de dire que l'injection a été poussée avec une extrême lenteur.

1er Lapin. — Sérotoxie. 12,5
2e Lapin. — Sérotoxie. 13
3e Lapin. — Sérotoxie. 15
4e Lapin. — Sérotoxie. 16,5
5e Lapin. — Sérotoxie. 18
6e Lapin. — Sérotoxie. 12,5
7e Lapin. — Sérotoxie. 12,5

Nous devons faire une restriction en ce qui concerne la signification à donner à ces chiffres, car ils indiquent la quantité nécessaire pour déterminer soit la mort pendant l'injection, soit la mort quelques heures après.

Les uns concernent donc la toxicité expérimentale, les autres la toxicité vraie.

Expériences personnelles

Comme pour les expériences de Rouma et de Mairet et Bosc, la voie d'introduction fut la veine auriculaire.

Lapin 18. — P : 1.400 grammes.
Sérum : âgé de . . . . . 15 heures
à la dose de. . . . . 7 cent. c.
pendant . . . . . 15 minutes

Sérotoxie : 4,4.
Vitesse : 1 cent. c. en 2 minutes 6 sec.

Mort subite après quelques convulsions et une miction de coloration normale.

Autopsie. — Coagulations intra-vasculaires et intra-cardiaques.

Lapin 19. — P : 1.500 grammes.

Sérum : âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 22 cent. c.
pendant . . . . . 15 minutes

Sérotoxie : 14.

Vitesse : 1 cent. c. en 30 sec.

Mort subite.

Autopsie. — Enorme caillot dans le cœur gauche, dans la veine cave inférieure et dans les veines sus-hépatiques.

Lapin 50. — P : 1.320 grammes.

Sérum : âgé de. . . . . 72 heures
à la dose de. . . . . 7 cent. c.
pendant . . . . . 9 minutes

Sérotoxie : 5,3.

Vitesse : 1 cent. c. en 1 minute 30 sec.

Vers le 3e ou le 4e cent. c. mouvements péristaltiques de l'intestin. Mort subite.

Autopsie. — Pas de coagulation intra-vasculaire.

Lapin 56. — P :

Sérum : âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 5 cent. c.
pendant . . . . . 1 minute

Sérotoxie : 4,6.

Vitesse : 5 cent. c. en 1 minute.

Mort subite.

Autopsie. — Coagulations intra-vasculaires et intra-cardiaques.

2° Eclampsie puerpérale

Nous rapportons ici les expériences de Baylac : la vitesse fut de 6 centimètres cubes par minute.

Sérum A : âgé de 24 heures. . . . Sérotoxie : 26 cent. c.
Sérum B : — . . . Sérotoxie : 29 cent. c.
Sérum C : — . . . Sérotoxie : 46 cent. c.

Nous pouvons joindre à ces résultats l'un des nôtres.

Lapin 32. — Sérum ; âgé de 48 heures.
Sérotoxie : 12 cent. c.
Vitesse : 1/2 cent. c. par minute.

3° Urémie

Baylac a examiné également à ce sujet 4 sérums.

Sérum A : âgé de 30 heures.
Pour un premier lapin. . . . . Sérotoxie : 19 c. c. 69
Pour un deuxième lapin. . . . Sérotoxie : 23 c. c. 60

Sérum B : . . . . . Sérotoxie : 21 c. c. 80
Sérum C : . . . . . Sérotoxie : 21 cent. c.
Sérum D : . . . . . Sérotoxie : 26 c. c. 50

4° Maladies des reins

M. L. Bernard a évalué dans sa thèse la toxicité d'un certain nombre de sérums provenant d'individus atteints d'urémie et de néphrite.

Le tableau suivant permettra de juger rapidement les coefficients sérotoxiques qu'il a obtenus.

La vitesse fut de 5 centimètres cubes par minute.

Diagnostic	Age du sérum	Sérotoxicité
Néphrite syphilitique . .	3 jours	25
— post grippale. .	3 —	inférieur à 7 c.
— — . .	4 —	inférieur à 16 c.
— — . .	4 —	16
— — . .	4 —	29
— — . .	2 —	17
— syphilitique . .	2 —	10
— — . .	3 —	16
— — . .	2 —	35
— saturnine . . .	2 —	14
— chronique. . .	2 —	26
Cardio-rénal.	2 —	inférieur à 48 c.
Urémie.	3 —	30
Urémie.	24 heures	inférieur à 35 c.
Urémie et asystolie. . .	3 jours	18
Pyélo-néphrite	2 jours	25
Pyélo-néphrite	4 jours	36
Tuberculoserénale . . .	3 jours	9

Dumarest (1894) rapporte onze observations de néphrite dans lesquelles il chercha à préciser les propriétés toxiques du sérum.

	Age du sérum	Sérotoxicité
	—	—
1°		10,5
2°	24 heures après la prise de sang.	8,8 : 1re saignée
	4 jours —	17,8 —
	24 heures —	12,3 : 2e saignée
	48 heures —	10,9 —
	72 heures —	10,72 —
3°	24 heures —	8,7 —
	4 jours —	plus grande que 18
4°	21 heures —	13,1
	3 jours —	32,5
5°	6 jours —	23,03
6°	12 heures —	65 : 1re saignée
	24 heures —	28,3 : 2e saignée
	4 jours —	sup. à 32,1 —
7°	48 heures —	18,3
8°	24 heures —	19,4
9°	3 jours —	sup. à 16
10°	48 heures —	20
11°	3 jours —	54

Expériences personnelles

Lapin 2. — P : 1.450 grammes.

Injection intra-veineuse d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet urémique ; hypertension.

âgé de . . . . . 40 heures
à la dose de . . . . . 20 cent. c.
pendant. . . . . 20 minutes

Vers le 15e centimètre cube l'animal avait présenté déjà des soubresauts : la mort a été suivie d'un gonflement des veines jugulaires. A l'autopsie, il existe des caillots dans le cœur droit, dans les jugulaires et dans les veines sus-hépatiques.

Lapin 60. — P : 1.030 grammes.
G. R. 4.200.000.
Injection intra-veineuse d'un sérum :
provenant . . . . . d'un sujet atteint d'aortite artério-scléreux.
âgé de . . . . . 3 jours
Sérotoxie 6,7
Vitesse . . . . . 1 cent. c. par minute

L'injection a été poussée assez rapidement avec intention.
G. R. 2.280.000.
A l'autopsie, la veine cave inférieure est remplie d'un long caillot. Il s'en trouve également dans le cœur droit.

4° Maladies diverses

Expériences personnelles

Elles ont été pratiquées avec des sérums de sujets atteints de maladies diverses, dont l'influence doit être bien minime sur les modifications des propriétés toxiques des sérums.

On pourrait à ce point de vue les considérer comme normaux.

Lapin 1. — P : 1.500 grammes.

Injection dans la veine jugulaire d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet hémophile.
âgé de . . . . . 4 jours.
à la dose de. . . . . 25 cent. c.
pendant . . . . . 48 minutes

Sérotoxie . . . . . 16 cent. c.
Vitesse . . . . . 1 minute 36 sec.

L'animal meurt subitement et à l'autopsie on trouve dans la veine cave inférieure, dans le cœur droit, dans la veine jugulaire un long caillot.

Lapin 6. — P : 1.430 grammes.

Injection dans la veine jugulaire d'un sérum ;

provenant . . . . . d'un sujet atteint d'emphysème.
âgé de . . . . . 48 heures
à la dose de. . . . . 20 cent. c.
pendant . . . . . 50 minutes

Sérotoxie 13,2
Vitesse . . . . . 2 minutes 25 sec.

Le cœur gauche est rempli de caillots, il en existe un autre dans la veine cave inférieure.

Lapin 7. — P : 1.500 grammes.

Injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet atteint de rhumatisme déformant.

âgé de . . . . . 24 heures

pendant. . . . . 10 minutes

Sérotoxie . . . . . 10 cent. c.

Vitesse . . . . . 1 cent. c.

Pas de caillots dans le cœur et la veine cave inférieure.

Lapin 10. — P : 1.650 grammes.

Injection dans la veine marginale d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet emphysémateux.

âgé de. . . . . 48 heures

à la dose de . . . . . 20 cent. c.

pendant . . . . . 40 minutes

Sérotoxie. . . . . 16 cent. c.

Vitesse . . . . . 1/2 cent. c.

Mort sur la table, la veine cave inférieure, les veines jugulaires, le cœur droit sont remplis de caillots.

TOXICITÉ VRAIE

1° Sujets normaux

Massiou (1893-1894) adopte comme vitesse 2 centimètres cubes par minute et fit deux essais. Le sérum était dans chaque cas vieux de vingt-quatre heures.

Sérum A : Sérotoxicité 9
Sérum B : Sérotoxicité 8,3

Expériences personnelles

Lapin 8.

Injection dans la veine jugulaire d'un sérum :

âgé de . . . . . 5 jours
à la dose de . . . . . 33 cent. c.
pendant . . . . . 50 minutes
Sérotoxie . . . . . 22 cent. c.
Vitesse . . . . . 0 c. c. 65

L'animal est détaché de l'appareil de contention, il est affaissé et couché sur le flanc. Il meurt une heure après.

Autopsie. — Pas de caillots dans le cœur.

Lapin 43. — P : 1.160 grammes. C. R. : 4.700.000.
Sérum provenant d'un . . . . . sujet normal. Sciatique subjective.

âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 11 cent. c.
pendant . . . . . 6 minutes
Sérotoxie. . . . . 10 cent. c.
Vitesse . . . . . 2 cent. c.
G. R. 2.980.000

La mort survient dix minutes après l'injection.

Autopsie. — Il n'existe pas d'hémorragie péritonéale ni vésicale mais un volumineux caillot dans la veine cave inférieure et dans les veines rénales.

Au microscope. — Les reins présentent surtout des lésions congestives, celles-ci atteignent leur maximum dans les glomérules et dans les tubes.

Nous verrons un peu plus loin que le lapin 44 est mort après avoir reçu 10 centimètres cubes par kilogramme.

Femmes enceintes saines (Massiou)

Obs. I. — 1er Lapin. — Vit. A reçu 6 c. c. par kgr.
Obs. II. — 1er Lapin. — Vit. A reçu 3 c. c. par kgr.
2e Lapin. — Vit. A reçu 6 c. c. par kgr.
Obs. III. — 1er Lapin. — Vit. A reçu 8 c. c. par kgr.
2e Lapin. — Mort. Sérotoxie 9.

2° Éclampsie puerpérale

Expériences de Tarnier et Chambrelent (1892)

Vitesse . . . . . 2 cent. c.

Obs. I. — Le sérum de cette femme fut injecté à 3 lapins.
1er Lapin. — Mort en 10 minutes. Sérotoxie 4,9.
2e Lapin. — Mort en 25 minutes. Sérotoxie 4,2
3e Lapin. — Vit. A reçu 2,2 par kilogramme.

Obs. II. — Sérum injecté à 2 lapins :

1er Lapin. — Mort en 30 minutes. Sérotoxie 5,7.

2e Lapin. — Mort en quelques heures. Sérotoxie 3,4.

Obs. III. — 1er Lapin. — Mort en 30 minutes. Sérotoxie 5,7.

2e Lapin. — Mort en 3 heures. Sérotoxie 4,2.

3e Lapin. — Mort en 6 heures. Sérotoxie 3,5.

Obs. IV. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 4,7.

2e Lapin. — Mort. Sérotoxie 3,8.

3e Lapin. — Mort. Sérotoxie 2,9.

Obs. V. — *Avant la saignée :*

1er Lapin. — Mort 1 h. après l'injection. Sérotoxie 4,6.

2e Lapin. — Mort 7 h. après l'injection. Sérotoxie 4,1.

3e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 2,9.

Après la saignée :

1er Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 5,2.

2e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 4,6.

3e Lapin. — Mort. Sérotoxie 6,5.

4e Lapin. — Mort. Sérotoxie 7,3.

Obs. VI. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 5,5.

2e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 3,5.

3e Lapin. — Mort. Sérotoxie 4,6.

Expériences de Massiou (1893-1894)

Cet auteur a suivi la technique adoptée par Tarnier et Chambrelent; tous les sérums étaient vieux de vingt-quatre heures.

Obs. I. — 1er Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 1,54.

2e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 2,66.

3e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 3,66.

Obs. II. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 5,7.
2e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 6,6.
3e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 7,5.

Obs. III. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie, 4 c. c.
2e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 6 c. c.

Obs. IV. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 2 c. c.
2e Lapin. — Mort. Sérotoxie 5 c. c.
3e Lapin. — Mort. Sérotoxie 6,83.

Obs. V. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 4,3.

Obs. VI. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 4 c. c.
2e Lapin. — Vit. A reçu p. kg. 4,3

Obs. VII. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 10 c. c.

Obs. VIII. — 1er Lapin. — Vit. A reçu par kgr. 6,2.
2e Lapin. — Mort. Sérotoxie 10,5.
3e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 8 c. c.

Sérum de fœtus nés de mères éclamptiques

Obs. I. — 1er Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 3,75.
2e Lapin. — Mort. Sérotoxie 7.

Obs. II. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 10.

Obs. III. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 10.

Obs. IV. — 1er Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 2.

Obs. V. — 1er Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 2,66.

Obs. VI. — 1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 6,5.
2e Lapin. — Mort. Sérotoxie 4.

Obs. VII. — 1er Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 3,75.
2e Lapin. — Vit. A reçu p. kgr. 6.
3e Lapin. — Mort. Sérotoxie 7,7.

Expérience de Bar et Renon (1894)

Première saignée :

1er Lapin. — Mort. Sérotoxie 4 c. c.

2e Lapin. — Vit. A reçu 4 c. c. p. kgr.

3e Lapin. — Mort 12 h. après l'injection. Sérotoxie 5 c. c.

4e Lapin. — Mort 20 min. après l'injection. Sérotoxie 7 c. c.

Deuxième saignée :

1er Lapin. — Meurt 1 h. 25 après l'inj. Sérotoxie 4 c. c.

2e Lapin. — Meurt 10 minutes ap. l'inj. Sérotoxie 5 c. c.

3e Lapin. — Meurt. Sérotoxie 6 c. c.

Expérience de Baylac

Vitesse. . . . . 6 cent. c.

Sérotoxie . . . . . 21 cent. c.

L'animal meurt quelques heures après l'injection.

Expériences personnelles

Lapin 79. — P : 1.490 grammes.

Injection dans la veine d'un sérum :

provenant . . . . . d'une éclamptique à terme.

âgé de. . . . . 36 heures

à la dose de. . . . . 23 cent. c.

pendant . . . . . 1 heure 20

Sérotoxie. 17

Vitesse . . . . . 0. c. c. 28

L'animal succombe deux à trois heures après.

Lapin 80. — P : 1.310 grammes.

Injection dans la veine d'un sérum :

provenant . . . . . d'une éclamptique à trois mois.

âge de . . . . . 36 heures

à la dose de . . . . . 28 cent. c.

pendant. . . . . 1 heure 25 minutes

Sérotoxie 19

Vitesse . . . . . 0 c. c. 32

Mort deux à trois heures après.

3° Maladies diverses

Expériences personnelles

Lapin 9. — P : 1.490 grammes G. R. 4.400,000.

Injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet atteint de néphrite chronique avec une grosse albuminurie.

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de . . . . . 24 cent. c.

pendant. . . . . 50 minutes

Sérotoxie . . . 16

Vitesse . . . . 1/2 cent. c.

C. R. 2.000,000

Une heure après l'animal est inerte il reste dans cet état environ deux heures et meurt.

Autopsie. — Il n'y a de caillot ni dans le cœur droit ni dans les veines. Abondante hémorragie péritonéale.

Lapin 41. — P : 1.225 grammes. G. R. 3.940.000.

Injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un artério-scléreux avec œdème et double souffle à l'aorte.

âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 13 cent. c.
pendant . . . . . 6 minutes
Sérotoxie . . . 10 cent. c.
Vitesss . . . . 2 cent. c.
G. R. 2.040,000

Mort dix minutes après l'injection.

Autopsie. — Urines sanglantes dans la vessie.

Lapin 21. — Reçoit dans la veine marginale de l'oreille du sérum :

provenant. . . . . d'un sujet atteint d'emphysème et de bronchite.
âgé de . . . . . 48 heures
à la dose de . . . . . 23 cent. c.
pendant . . . . . 1 heure 40 minutes

L'animal est simplement gêné et, aussitôt détaché de l'appareil il a une miction de coloration normale. N'a pas présenté d'hémoglobinurie.

Lapin 20. — Injection dans la veine marginale de l'oreille du sérum :

provenant . . . . . de sujet atteint d'emphysème et de bronchite.
âgé de . . . . . 48 heures
à la dose de . . . . . 23 cent. c.
pendant. . . . . 1 heure 41 minutes.

L'animal aussitôt après est inerte, se tient à peine sur ses pattes, présente de l'hémoglobinurie vingt minutes après et meurt cinq ou six heures après l'injection.

Lapin 81. — P : 1.520 grammes. G. R. 4.040.000.

Injection :

provenant. . . . . d'un urémique grosse albuminurie, dyspnée, 2e bruit clangéreux, œdème généralisé.

âgé de . . . . . 36 heures

à la dose de . . . . . 27 cent. c.

pendant. . . . . 40 minutes

Sérotoxie . . . . . 18 cent. c.

Vitesse . . . . . 0 c. c. 67.

G. R. . . . . 2.040.000.

Mort deux à trois heures après.

L'autopsie du malade a révélé l'existence de gros reins blancs.

Au microscope on a pu constater un processus de néphrite subaiguë caractérisé par l'hypertrophie des glomérules et la symphyse des deux feuillets de la capsule de Bowmann.

Lapin 39. — P : 1.525 grammes. G. R. 3.450.000.

Injection dans la veine jugulaire d'un sérum :

provenant. . . . . d'un sujet atteint d'urémie convulsive (Floquet).

âgé de. . . . . 28 heures

à la dose de. . . . . 27 cent. c.

pendant. . . . . 40 minutes

Sérotoxie . . . sup. 18 cent. c.

Vitesse . . . . . 1 c. c. 1'24".

G. R. . . . . 2.330.000.

L'animal pendant l'injection a déféqué à plusieurs reprises. Détaché de l'appareil il est affalé mais se remet très vite et ne

présente pas d'hémoglobinurie. Il succombe huit jours après l'injection par infection de sa plaie cervicale.

4° Maladies mentales

Toxicité du sérum chez les mélancoliques	*Sérum*
1. Mélancolie hypocondriaque (assez d'agitation .	3 c. c. 3
2. Lypémanie chronique	10 c. c. 6
3. — —	6 c. c. 8
4. — —	12 c. c. 3
5. — — (avec confusion mentale) .	10 c. c. 4
6. — subaiguë (très amélioré)	15 c. c. 5
7. — aiguë (accès d'agitation)	5 c. c. 9
8. — — —	5 c. c. 7
9. — — (confusion mentale). . . .	8 c. c. 9
10. — — (accès d'agitation)	6 c. c. 1

Toxicité du sérum chez les maniaques	*Sérum*
1. Manie intermittente (accès aigu).	4 c. c. 8
2. — — (accès subaigu)	12 c. c. 4
3. — subaiguë	6 c. c. 6
4. — aiguë	5 c. c. 9
5. — subaiguë	8 c. c. 5
6. — aiguë	4 c. c. 8
7 — —	10 c. c. 3
8. — —	3 c. c. 9
9. — subaiguë	6 c. c. 2

5° Paralysie générale

Expériences de d'Abundo

Diagnostic. . . . . . Sérotoxie

1°. . . . . 2 cent. c.

1 cent. c.

2° Forme fruste (peu de trêve) . 15 cent. c. p. kgr. Survit.

3° Paralysie générale avec phénomènes convulsifs. . . . 29 cent. c.

4° Délire de grandeur . . . . 2 cent. c.

5° Paralysie générale alcoolique avant le traitement . . . 2 cc. 3.

1 cent. c. Survit.

6° Affections cutanées

Quinquand a recherché la toxicité du sérum dans les affections cutanées. Voilà ses conclusions.

1° Dans toutes les éruptions d'origine rénale, le sérum sanguin tue à la dose de 5 à 6 centimètres cubes par kilogramme d'animal ;

2° Souvent dans les affections cutanées qui coïncident avec de l'albuminurie, le sérum est hypertoxique mais il n'est pas rare d'observer des cas où ce sérum est normal au point de vue de la toxicité, bien qu'il y ait albuminurie. Le premier fait existe toujours lorsqu'il y a insuffisance rénale à un degré quelconque ;

3° Dans toutes les dermatites avec grande exfoliation, on trouve un sérum hypertoxique dans les premières phases de leur évolution ;

4° Dans le pemphigus aigu, dans les érythèmes infectieux, l'hypertoxicité est extrême et vraiment remarquable tandis que la toxicité est normale ou même inférieure à la normale dans certains pemphigus cachectiques ; ce sont là des données nouvelles qu'il sera bon d'utiliser en nosologie ;

5° Dans les eczémas disséminés ou généralisés, le sérum acquiert une grande toxicité. Au moment des poussées, on rencontre un sérum à la dose de 3 centimètres cubes par kilogramme puis la toxicité décroît, et pendant l'accalmie, il est hypertoxique.

Cette énumération d'expériences pourra paraître un peu fastidieuse mais elle nous a semblé indispensable : elle permet de discuter les résultats des auteurs et d'avoir des conclusions différentes de celles qu'ils avaient données.

Nous considérons comme iusuffisant de s'en rapporter en pareille matière à des chiffres moyens : ceux-ci ne sont pas capables de donner une idée des écarts considérables que présentent les chiffres extrêmes. Prenons un exemple :

Pour le sérum normal Mairet et Bosc trouvent comme maximum 12,5 et comme minimum 18, admettrons-nous le chiffre 15 comme sérotoxie? Cela ne nous paraît pas possible, car il en résulterait immédiatement une interprétation erronée du phénomène. Cette remarque est plus justifiée encore si l'on voit les différences que nous avons trouvées dans nos expériences où la sérotoxicité varie entre 4 centimètres cubes et 14 centimètres cubes. On verra d'ailleurs ce dernier chiffre monter beaucoup plus haut par la suite. La méthode de la moyenne n'est

donc pas applicable quand il s'agit d'évaluer la sérotoxicité du sérum humain.

Les expériences ont surtout été pratiquées avec des sérums de sujets atteints de néphrites et d'éclampsie ; ceci s'explique probablement par ce fait, qu'au cours de ces maladies, la saignée est un moyen thérapeutique et que le sang peut être obtenu assez facilement. Il n'en est pas ainsi pour les sérums normaux. A l'heure actuelle cependant la réaction de Wassermann a rendu plus fréquentes les prises de sang, aussi sont-elles bien acceptées par le malade d'une façon générale, d'autant que la ponction de la veine à l'aide d'une aiguille est très facile et à peine douloureuse.

Remarques. — La question de la vitesse d'injection est très complexe. Ainsi que nous l'avons fait observer, la masse de sérum injecté est dans tous les cas trop petite pour déterminer des troubles mécaniques.

Tout doit être rapporté à l'action du sérum lui-même en tant que substance nocive. Or, dans ce cas, et ceci n'est pas particulier au sérum, mais est commun à tous les corps toxiques, il est nécessaire pour produire une action efficace que le corps injecté ait le temps d'agir : c'est ce dernier que ne respecte pas l'expérimentateur qui injecte rapidement, il profite d'un temps perdu. Cette explication nous fait comprendre pourquoi les chiffres de toxicité expérimentale sont presque toujours supérieurs à ceux de toxicité vraie, pourquoi Rouma et Bernard trouvent des chiffres supérieurs à ceux de Dumarest.

Comme permet de le constater la lecture des résul-

tats des auteurs les chiffres sont divergents, qu'ils concernent la toxicité expérimentale ou la toxicité vraie. Nous avons déjà parlé de la toxicité du sérum normal.

Mais le fait s'observe aussi pour les néphrites à tel point que Dumarest a dû les diviser en néphrites hypo et hypertoxiques. Si nous jetons un coup d'œil sur les résultats de L. Bernard, nous les voyons varier du simple au double.

Il en est de même pour les maladies mentales : Voilà en effet deux cas de lypemanie aiguë : dans l'un il faut 6 centimètres cubes pour tuer le lapin, dans l'autre 12 cc. 3. Il n'en est pas autrement chez les maniaques. Dans quatre cas de manie aiguë Chevalier-Lavaure trouve 4 centimètres cubes, 8 centimètres cubes, 10 cc. 3, et 3 cc. 9.

C'est seulement pour l'éclampsie que les résultats apparaissent un peu plus constants, tout au moins quand on compare entre eux ceux trouvés par un même auteur. Tarnier et Chambrelent ont constaté une toxicité très abaissée dans tous les cas ; leur élève Massiou arrive à des conclusions un peu moins évidentes et relève certaines contradictions. Il essaie de les expliquer par ce fait que les animaux avaient déjà reçu antérieurement du sérum : cette explication ne serait plus guère admise à l'heure actuelle et au lieu d'immunisation on parlerait plutôt d'anaphylaxie, d'hypersensibilité.

Les divergences sont bien plus grandes quand on rapproche des expériences de Chambrelent celles de Baylac. Dans ce cas la toxicité du sérum d'éclamptique deviendrait inférieure à celle du sérum normal. Ceci est

surtout vrai si nous rappelons les chiffres que nous avons trouvés en recherchant la toxicité expérimentale du sérum normal, 4,6, 4,4, 5,3. Ne se rapprochent-ils pas de ceux cités par Tarnier et Chambrelent, Bar et Renon dans l'éclampsie.

Une conclusion s'impose, les différences déjà fort sensibles dans les expériences d'un même auteur s'accroissent encore, quand il s'agit de rapprocher les chiffres trouvés par chacun d'eux. Nous attirons tout particulièrement l'attention sur les lapins 20 et 21. Ces animaux sont injectés dans des conditions absolument identiques, même âge du sérum qui provient du même malade, même vitesse, même quantité. Et cependant l'un des lapins succombe alors que l'autre vit. Il nous paraît difficile de proposer une explication satisfaisante. Une contradiction analogue peut être également constatée dans les expériences de Massiou.

Pour nous résumer, il semble évident que le moyen sur lequel on comptait pour apprécier la toxicité du sérum, c'est-à-dire l'injection de ce liquide aux animaux donne des résultats beaucoup trop imprécis. Le plus gros reproche à adresser est qu'il est presque impossible d'établir une sérotoxicité normale ; la méthode pèche donc par la base puisqu'il n'y a pas moyen d'avoir un critérium auquel on puisse se rapporter.

ANAPHYLAXIE

Par ce qui a été dit antérieurement on sait que ce travail ne traitera pas de la toxicité locale du sérum, de la nocivité vis-à-vis des éléments cellulaires, en un mot des cytotoxines, il se bornera à l'étude de la toxicité générale. Cette dernière peut d'ailleurs être envisagée à bien des points de vue et nous en avons déjà considéré deux importants en parlant de la toxicité expérimentale et de la toxicité vraie.

Ce ne sont pas là les seules façons d'agir du sérum : il en existe en effet deux autres : l'une qui se manifeste à longue échéance, connue depuis longtemps, nous l'examinerons ultérieurement, l'autre au contraire relativement récente mise en évidence par M. Richet et qu'il a désigné en 1902 sous le terme d'anaphylaxie.

A l'heure actuelle on se préoccupe beaucoup de cet état d'hypersensibilité dans lequel se trouve tout organisme qui a reçu une première injection de sérum, ou d'une substance albuminoïde quelconque; il suffit en effet d'une seconde dose tout à fait minime de la même substance pour voir apparaître des accidents graves même mortels.

Ce phénomène a pris une importance capitale, car il expliquerait des accidents survenus à la suite d'emploi de sérums thérapeutiques.

L'anaphylaxie sérique expérimentale a surtout été obtenue en faisant agir sur le cobaye le sérum de cheval. La première expérience faite sur ce sujet l'a été par Th. Smith, il a mis en évidence un phénomène auquel on a donné son nom. Un cobaye, ayant reçu sous la peau un mélange de toxine et d'antitoxine diphtérique, devient douze jours après extrêmement sensible à l'injection de sérum de cheval dans le péritoine.

Rosenau et Anderson, remplaçant la toxine diphtérique par du sérum normal, sont arrivés à des résultats identiques, les cobayes mouraient d'une façon presque constante. Les expériences d'Arthus sont beaucoup moins concluantes, et surtout moins meurtrières.

Voici en effet les résultats de cet auteur :

Mort : 25 °/₀. Malaise : 25°/₀. Pas de phénomènes : 50 °/₀.

Nous avons cherché personnellement à nous rendre compte des effets produits chez les cobayes. Quatre animaux ont été mis en expérience, ils ont reçu le 21 avril sous la peau du dos 5 centimètres cubes de sérum et le 6 mai 3/10 de centimètre cube dans le cœur.

Les cobayes ne présentent après cette injection intra-cardiaque aucun malaise immédiat, détachés de l'appareil de contention, ils marchent comme si rien n'était. Mais au bout de deux minutes ils deviennent inquiets, s'agitent et se mettent à courir comme s'ils étaient mus par un ressort, ils peuvent présenter une miction, mais ce symptôme n'est pas constant.

A cette phase d'excitation succède une phase de dépression caractérisée par la résolution musculaire, par l'impossibilité de se tenir sur les pattes. Bientôt chaque animal n'est plus qu'une masse inerte. Puis au bout d'un certain temps il revient a lui progressivement.

Ce tableau symptomatique a mis pour se dérouler une demi-heure environ. La survie n'est pas toujours obtenue et la mort peut survenir : c'est ce qui est arrivé à l'un des cobayes. L'autopsie a été faite avec soin, il n'existait pas d'hémorragie intra-péricardique. Il était important de s'assurer de ce fait, car l'injection intra-cardiaque expose toujours a un pareil accident. Vu la netteté de l'anaphylaxie chez le cobaye, il était inutile de prolonger les expériences et d'essayer d'en faire un plus grand nombre. Cependant il était permis de se demander si la seconde injection ne suffisait pas à déterminer la mort, même sans traumatisme dû à l'aiguille. Il s'agirait alors d'un phénomène toxique. L'expérience suivante montre qu'il n'en est rien et que l'injection d'une très faible quantité de sérum dans le cœur est ordinairement assez bien supportée par le cobaye :

En effet un cobaie a reçu quatre injections de 0 cent. cube 5 dans le cœur, et c'est seulement à la dernière qu'il a succombé : ici l'anaphylaxie ne peut être incriminée car les doses précédentes ont été administrées à des intervalles de quatre à cinq jours, donc trop rapprochés pour créer un état d'hypersensibilité.

Une réalisation de ces faits pouvait-elle être obtenue expérimentalement avec le sérum humain chez le lapin ? Cette tentative n'avait pas encore été faite. Il a

paru intéressant de procéder à quelques essais dans cette voie d'autant que certains auteurs ont cherché à établir une parenté entre l'anaphylaxie d'une part et la toxicité et l'hémolyse d'autre part, autrement dit entre l'anaphylaxie et les deux phénomènes que nous nous proposons d'étudier.

Nous rapporterons ici nos expériences, elles ont été divisées en deux catégories : celles où l'animal a reçu du sérum frais, celles où il a reçu du sérum chauffé.

A). — **Sérum frais**

Lapin 21. — 1° Injection (V. P. 26.)

16 avril. — Deuxième injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet atteint de délirium trémens.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 1 c. c. 5
pendant . . . . . 2 secondes

Lapin 30. — P : 1.320 grammes.

20 avril. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 10 cent. c.
pendant . . . . . 3 minutes

L'animal urine aussitôt l'injection et éprouve une véritable gêne. Dans la nuit une hémoglobinurie très abondante.

3 mai. — Deuxième injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet pneumonique.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose. . . . . 4 cent. c.
pendant . . . . . 20 secondes

L'animal est très gêné et meurt trois à quatre heures après l'injection.

Lapin 32. — P : 1.600 grammes.

23 avril. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 10 cent. c.
pendant . . . . . 3 minutes

A 5 et à 6 heures du soir deux hémoglobinuries dont l'une assez abondante.

5 mai. — Deuxième injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet atteint de sciatique.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 5 cent. c.
pendant . . . . . 30 secondes

L'animal n'est nullement gêné.

6 mai. — Mort.

Lapin 33. — P : 1.490 grammes.

22 avril. — Injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un cheval.
âgé de. . . . . 8 heures

à la dose de. . . . . 10 cent. 6.

pendant . . . . . 3 minutes

A 6 heures une hémoglobinurie peu abondante.

3 mai. — Deuxième injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un cheval.

âgé de. . . . . 8 heures

à la dose de. . . . . 6 cent. c.

pendant . . . . . 40 secondes

L'animal n'est pas gêné.

4 mai. — L'animal est trouvé immobile dans sa cage.

Mort à 6 h. 40 de l'après-midi.

Lapin 34. — P : 1.490 grammes.

22 avril. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un cheval.

âgé de. . . . . 8 heures

à la dose de. . . . . 10 cent. c.

pendant . . . . . 3 minutes

3 mai. — Deuxième injection intra-veineuse d'un sérum :

provenant . . . . . de cheval.

âgé de. . . . . 8 heures

à la dose de. . . . . 10 cent. c.

pendant . . . . . 3 minutes

L'animal n'est nullement gêné ; il circule facilement, la respiration n'est pas augmentée.

5 mai. — Animal trouvé mort dans sa cage.

Lapin 31. — P : 1.600 grammes.

20 avril. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet normal.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 10 cent. c.
pendant . . . . . 4 minutes

Pendant la nuit une hémoglobinurie très légère.

3 mai. — Deuxième injection d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet atteint de sciatique.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 5 cent. c.
pendant . . . . . 30 secondes.

Animal nullement gêné.

15 mai. — Troisième injection d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet normal.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 10 cent. c.
pendant . . . . . 3 minutes

Pas de symptômes alarmants.

16 mai. — Mort.

Lapin 22. — P : 1.450 grammes.

4 avril. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet mort d'ictère grave.
âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 25 cent. c.
pendant . . . . . 40 minutes
Sérotoxie. . . . . inférieure à 17
Vitesse . . . . . 1 minute 36.

L'animal supporte parfaitement l'injection, mais présente au bout d'une heure une hémoglobinurie très abondante.

Avant l'injection G. R. 4.280.000

Après l'injection G. R. . . . . 3.400.000 (2 jours après).

16 avril. — Deuxième injection intra-veineuse d'un sérum :

provenant de . . . . . sujet éthylique.

âgé de. . . . . 24 heures

à la dose de. . . . . 5 cent. c.

pendant . . . . . 5 minutes

L'animal quoique très cachectique n'a pas présenté de gêne appréciable.

19 avril. — Troisième injection intra-veineuse d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de. . . . . 3 cent. c.

pendant . . . . . 5 minutes

26 avril. — Quatrième injection intra-veineuse d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet atteint de blennorragie.

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de. . . . . 8 cent. c.

pendant . . . . . 3 minutes

1er mai. — L'animal est trouvé mort dans sa cage.

Lapin 47. — P : 1.570 grammes.

18 avril. — Première injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de. . . . . 24 cent. c.
pendant . . . . . 40 minutes
Sérotoxie . . . . . sup. à 15
Vitesse 1,42

5 mai. — Deuxième injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 5 cent. c.
pendant . . . . . 30 secondes

L'animal est très gêné pendant quelques minutes puis reprend peu à peu ses sens. Au bout de quelques heures il est à peu près rétabli.

14 mai. — P : 1.530 grammes.

Troisième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet urémique.
âgé de . . . . . 5 jours
à la dose de. . . . . 13 cent. c.
pendant . . . . . 6 minutes

L'animal ne présente aucune gêne.

20 mai. — Quatrième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet urémique.
âgé de. . . . . 5 jours
à la dose de. . . . . 15 cent. c.
pendant . . . . . 3 minutes

27 mai. — Trouvé mort dans sa cage.

Lapin 48. — P . 1.550 grammes.

18 avril. — Injection dans la veine marginale d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.

âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 24 cent. c.
pendant . . . . . 40 minutes

Sérotoxicité. . . . . inférieur à 15
Vitesse . . . . . 1 c. c. en 1'42"

4 mai. — Deuxième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de . . . . . 4 heures
à la dose de . . . . . 24 cent. c.
pendant . . . . . 30 secondes

L'animal parcourt la salle très rapidement, mais se rétablit.

14 mai. — Troisième injection de sérum :

provenant . . . . . d'un sujet urémique.
âgé de . . . . . 6 jours
à la dose de . . . . . 10 cent. c.
pendant . . . . . 5 minutes

20 mai. — Quatrième injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de . . . . . 5 jours
à la dose de . . . . . 15 cent. c.
pendant . . . . . 3 minutes

Lapin 2. — P : 1.450 grammes.

20 février. — Injection dans la veine jugulaire d'un sérum :

provenant . . . . . d'une éclamptique.
âgé de . . . . . 10 jours
à la dose de . . . . . 20 cent. c.
pendant . . . . . 1 heure

12 avril. — Nouvelle injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet normal.
âgé de . . . . . 48 heures
à la dose de . . . . . 20 cent. c.
pendant . . . . . 40 minutes

L'animal a supporté l'injection sans aucune gêne et dès qu'on le détache de l'appareil de contention il circule.

18 avril. — Troisième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet normal.
âgé de . . . . . 28 heures
à la dose de . . . . . 2 cent. c.
pendant . . . . . 30 secondes

25 avril. — P : 1.550 grammes.

Quatrième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de . . . . . 18 heures
à la dose de . . . . . 6 cent. c.
pendant . . . . . 1 minute.

7 mai. — P : 1.350 grammes.

Cinquième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'une urémie chronique.
âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 6 cent. c.
pendant . . . . . 30 secondes

L'animal n'est pas gêné : on le trouve cependant quelques heures après affalé dans sa cage et il ne tarde pas à mourir.

Lapin 12. — P : 1.520 grammes.

7 mars. — Injection dans la veine jugulaire d'un sérum :

provenant. . . . . de sujet atteint de rhumatisme déformant.

âgé de . . . . . 48 heures

à la dose de . . . . . 22 cent. c.

pendant . . . . . 50 minutes

Hémoglobinurie quelques heures après.

31 mars. — P : 1.420 grammes.

Deuxième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant. . . . . de sujet normal.

âgé de . . . . . 3 jours

à la dose de . . . . . 2 cent. c.

pendant . . . . . 15 secondes

L'animal n'est nullement incommodé.

5 avril. — P : 1.470 grammes.

Troisième injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de . . . . . 30 cent. c.

pendant. . . . . 40 minutes

Aucun trouble.

18 avril. — Quatrième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de . . . . . 3 cent. c.

pendant. . . . . 1 minute

Aucun phénomène appréciable.

26 avril. — Cinquième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet normal.
âgé de . . . . . 18 heures
à la dose de . . . . . 6 cent. c.
pendant. . . . . 50 secondes

Pas de gêne.

29 avril. — P : 1.540 grammes.

7 mai. — P : 1.440 grammes.

Sixième injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet urémique.
âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 10 cent. c.
pendant. . . . . 30 secondes

Pas de gêne.

13 mai. — P : 1.150 grammes.

Septième injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet urémique.
âgé de . . . . . 7 jours
à la dose de . . . . . 10 cent. c.
pendant. . . . . 1 minute.

15 mai. — L'animal est trouvé mort dans sa cage.

Lapin 45. — P : 920 grammes.

15 février. — Injection intra-péritonéale d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet normal.
âgé de . . . . . 5 jours

16 avril. — Injection dans la veine marginale d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet éthylique.

âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 5 cent. c.
pendant. . . . . 5 minutes

La mort survient 30 minutes après l'injection.

Lapin 46. — P : 900 grammes.

15 février. — Injection intra-péritonéale d'un sérum :
provenant . . . . . de sujet normal.
âgé de . . . . . 24 heures

16 avril. — Injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :
provenant . . . . . de sujet éthylique.
âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 5 cent. c.

L'animal est très gêné, il meurt 12 heures après l'injection.

B). — **Sérums chauffés**

Lapins 116. — P : 915 grammes. V. p. 191.

16 décembre. — Deuxième injection. Reçoit 10 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 62° dans la veine de l'oreille.

L'animal ne manifeste aucune gêne même pas de la dyspnée.

24 décembre. — Troisième injection. Reçoit 6 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 62°. L'animal n'est pas gêné.

Lapin 114. — P : 1.020 grammes. V. p. 190.

12 décembre. — Deuxième injection. Reçoit 10 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 58°. L'animal est un peu gêné, il est pendant quelque temps dyspnéique et fatigué. Cette gêne d'ailleurs ne dure que quelques minutes.

23 décembre. — Mort.

Lapin 112. — P : 1.060 grammes. V. p. 189.

14 décembre. — Deuxième injection. Reçoit 10 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 62°. Le lapin présente une très légère dyspnée est un peu fatigué mais se remet au bout de quelques minutes.

24 décembre. — Troisième injection. Reçoit 5 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 62°. L'animal est à peine gêné.

Lapin 107. — P : 1.180 grammes. V. p. 188.

16 décembre. — Deuxième injection. Reçoit 10 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 62°. Absence complète de gêne même passagère.

24 décembre. — Troisième injection. Les oreilles de l'animal étant très endommagées, on pousse dans la veine jugulaire, 12 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 62°. Il n'y a aucune gêne.

25 décembre. — Mort.

Lapin 106. — P : 1.210 grammes. V. p. 188.

14 décembre. — Deuxième injection. Reçoit 10 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 62°. L'animal présente une miction, de la dyspnée mais tous ces symptômes disparaissent très vite.

24 décembre. — Troisième injection, 5 centimètres cubes d'un sérum vieux de vingt-quatre heures chauffé à 62°. L'animal est un peu dyspnéique et a une miction. De plus il se tient sur le ventre les pattes allongées. Ces symptômes de fatigue sont très légers, et ne durent pas.

Lapin 94 : V. p. 182. *1er novembre.* — Deuxième injection d'un sérum chauffé à 62° à la dose de 20 centimètres cubes. Elle a été très bien supportée.

24 décembre. — P : 1.710 grammes.

Troisième injection de sérum chauffé à 62° (5 c. c.).

L'animal est un peu oppressé, se tient couché sur le côté mais tout s'efface très rapidement.

C). — **Tachyphylaxie. Skeptophylaxie**

Lapin 23. — P : 1.450 grammes. G. R. 4.500,000.

A midi, injection dans la veine jugulaire d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet urémique.
âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 20 cent. c.
pendant. . . . . 40 minutes
Vitesse. . . . . 1/2 cent. c.
A 3 heures. . . . . G. R. 2.500.000
A 9 heures. . . . . hémoglobinurie
A 10 heures.. . . . . G. R. 3.560,000

Deuxième injection du même sérum à 5 heures.

Durée de l'injection . . . 50 minutes
Quantité . . . . . 20 cent. c.
G. R. 720,000

L'animal meurt dans la nuit.

Lapin 16. — P : 1.500 grammes. G. R. 4.600,000.

A 8 h. 45, injection dans la veine jugulaire d'un sérum :

provenant. . . . . de sujet éthylique.
âgé de. . . . . 15 heures
à la dose de. . . . . 19 cent. c.
pendant . . . . . 40 minutes
Vitesse . . . . . 1/2 cent. c.

Une première miction de coloration normale, une deuxième hémoglobinurique.

A 7 heures du soir, injection d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet œdématié.

âgé de . . . . . 15 heures

à la dose de . . . . . 5 cent. c.

pendant. . . . . 15 minutes

Mort au 5e centimètre cube.

Autopsie. — Coagulations volumineuses intra-vasculaires et intra-cardiaques.

Lapin 25. — P : 1.400 grammes. G. R. 4.400,000.

Age du sérum, 24 heures.

Première injection. Reçoit dans la veine marginale de l'oreille 3 centimètres cubes en 14 minutes.

1 heure après G. R. . . 4.00.000

Deuxième injection de 7 centimètres cubes en 12 minutes.

1 heure après G. R. . . 3.760,000

Troisième injection.

Mort au début de celle-ci.

Lapin 26. — P : 1.500 grammes. G. R. 4.500,000.

Age du sérum, 48 heures.

Première injection, à 11 h. 20 : 2 centimètres cubes de sérum en 15 minutes.

Deuxième injection à 12 h. 20 : 7 centimètres cubes de sérum en 5 minutes.

Troisième injection à 1 h. 55 : 11 centimètres cubes de sérum en 26 minutes.

Hémoglobinurie.

A 3 heures G. R. 3.300,000

Quatrième injection à 3 heures : 15 centimètres cubes de sérum en 38 minutes.

G. R. 800.000

Mort à 5 h. 55.

Autopsie. — Epanchement dans le péritoine. Hémoglobinurie dans la vessie.

Les résultats ne sont pas ceux que les idées couramment admises à l'heure actuelle, permettaient d'espérer : un seul cas de mort peut être enregistré, c'est celle du lapin 30 survenue à la deuxième injection, au bout de trois à quatre heures.

Il est impossible de considérer, comme relevant de l'anaphyxie, la mort des lapins 36, 32, 33, 34. Elle s'est produite beaucoup trop tardivement vingt-quatre ou quarante-huit heures après, d'autant que l'injection n'a pas été suivie de symptômes bien nets. Il s'agit plutôt d'une intoxication lente, car il nous paraît difficile d'admettre une anaphylaxie lente.

Il serait cependant téméraire d'après nos expériences de nier tout phénomène anaphylactique car la pression artérielle n'a pas été évaluée et la température n'a pas été enregistrée : on sait en effet que la chute de la pression artérielle et l'hypothermie sont les deux caractères principaux de l'anaphylaxie. De plus il semble bien que les animaux ont éprouvé quelque gène manifestée par de la dyspnée, par des mictions uniques ou répétées, par une sorte de malaise général.

La bénignité des symptômes constatés ne trouverait-elle pas son explication dans la technique adoptée ? La lenteur de l'injection pourrait soulever quelques objections ; n'a-t-on pas produit de cette façon une antianaphylaxie immédiate ; cet argument ne peut pas être invoqué

pour les lapins 31, 32, 33, puisqu'ici on a injecté d'un seul coup de pompe. On ne peut pas reprocher davantage de ne pas avoir multiplié le nombre des injections puisque le lapin 12 en a reçu jusqu'à 7 et le lapin 2 jusqu'à 5.

L'intervalle de temps entre l'injection préparante et l'injection déchaînante a toujours été respecté et dans certains cas prolongé intentionnellement. Faut-il enfin admettre une injection déchaînante insuffisante ? Outre précisément qu'un des caractères du choc anaphylactique est de se produire avec des doses minimes, ce reproche ne peut nous être fait, car les quantités administrées la deuxième fois varient entre 20 centimètres cubes et 1 centimètre cube.

D'ailleurs étant donné que les lapins employés pèsent de 1.000 à 1.500 grammes, il n'est pas permis de dépasser une certaine quantité de sérum, celle-ci étant d'ailleurs assez minime, car on risque de prendre pour des phénomènes anaphylactiques des phénomènes toxiques : les exemples, qui viennent corroborer ces dires, abondent dans nos expériences.

Le lapin 30, après avoir reçu une première fois 10 centimètres cubes de sérum présente des signes alarmants et une hémoglobinurie très abondante : si ces phénomènes s'étaient produits à la deuxième injection la confusion entre l'anaphylaxie et la toxicité eût été possible.

Dans cet ordre d'idées, il suffit de rappeler le cas des trois lapins 18 (P. 12), 50 (P. 13), 56 (P. 13), signalés au début de ce travail : les deux premiers meurent en recevant 7 centimètres cubes et le troisième 5 centimètres cubes.

Un sérum présente une histoire tout à fait intéressante, il provient d'un sujet éthylique qui, au moment de la prise de sang, était en pleine crise de délirium trémens. Ce sérum est injecté pour étudier d'une part la toxicité, d'autre part l'anaphylaxie.

Trois animaux ont été rendus hypersensibles, deux par injection intra-péritonéale, ce sont les lapins 45 et 46, un par injection intra-veineuse, c'est le 21. Si l'on se reporte aux expériences les concernant, on les voit succomber tous trois, plus ou moins rapidement après l'injection seconde : le 25 en quelques minutes, le 41 au bout d'une demi-heure, le 46 en douze heures.

Comparons l'effet que le même sérum, ayant servi à l'injection seconde produit sur un lapin neuf le 27. Celui-ci reçoit 5 centimètres cubes en cinq minutes, il est de suite très gêné, haletant et meurt douze heures après.

L'intoxication a donc été pour ce dernier animal absolument analogue à celle qu'a présenté le 46 pourtant hypersensibilisé, elle a été moins rapide cependant que pour les 26 et 21. Il y a là seulement une différence de degré.

Il faut donc limiter la dose de sérum et ne pas dépasser 5 centimètres cubes, car on s'expose à fausser les résultats et à confondre accidents toxiques proprement dits et anaphylactiques. Si cette précaution n'était pas prise avec soin, le départage deviendrait impossible.

C'est afin d'éviter toute confusion, que nous avons cherché à provoquer le choc anaphylactique avec des sérums chauffés dont le pouvoir toxique est nul. La substance anaphylactisante étant thermostabile, le chauffage n'avait

aucun inconvénient. La mort n'a pu être obtenue dans aucun cas, ce furent toujours des signes très fugaces et légers : seul un animal a semblé un peu plus touché, c'est le 114. Nous insistons sur ce fait qu'il a reçu 10 centimètres cubes d'un sérum chauffé à 58° alors que les autres recevaient le sérum chauffé à 60°-62°. Cette différence est importante à notre avis, comme on le verra plus loin.

Notre conclusion est que les phénomènes anaphylactiques sont très variables dans leur intensité, dans leur constance et que les causes de cette variabilité se trouvent d'une part dans la provenance du sérum et d'autre part dans l'animal dont on se sert.

Les expériences concernant les lapins 16, 23, 25 et 26 ont trait à des phénomènes qui ont été mis en évidence dans ces derniers temps.

On sait que les extraits de corps jaune sont très toxiques. Or, tout dernièrement MM. Champy et Gley ont pu immuniser des animaux contre ces effets toxiques en injectant, avant la dose mortelle successivement de petites doses : c'est à ce fait qu'ils donnent le nom de tachyphylaxie, les deux tentatives ; faites sur les lapins 25 et 26 ont été absolument infructueuses.

Il en a été de même pour ce que MM. Lambert Ancel et Bouin ont appelé skeptophylaxie, c'est-à-dire la protection presque instantanée qu'une dose submortelle d'extrait de corps jaune donne à l'animal contre la dose mortelle : la skeptophylaxie, pas plus que la tachyphylaxie, n'a pu être obtenue avec le sérum humain.

CHAPITRE II

INTOXICATION SÉRIQUE AIGUE

L'étude de la toxicité des sérums a montré combien il était difficile de leur attribuer des modifications toxiques au cours des maladies et combien il était délicat d'émettre une loi à ce sujet.

Dans ce qui va suivre, les phénomènes physiologiques, et les lésions histologiques, présentés par les animaux succombant à l'intoxication sérique, seront notés avec soin : cette recherche approfondie permettra peut-être de découvrir la cause des accidents.

Il est évident que le meilleur résultat sera obtenu par une injection lente, celle-ci laissant au poison le temps de manifester ses effets. Les doses administrées aux animaux ne furent pas toutes identiques mais elles ont été toujours assez importantes pour produire des phénomènes appréciables. Si elles étaient très intenses, elles conduisaient plus ou moins rapidement à la mort ; dans le cas contraire, il y avait survie. On en profitait alors pour pratiquer une deuxième puis une troisième injection et ainsi de suite jusqu'à ce que le lapin succombe. De là deux séries d'expériences :

1° Celles où l'injection fut unique.

2° Celles où les injections furent répétées.

Elles seront envisagées successivement et entraîneront chacune quelques considérations.

A. — Animaux ayant reçu une seule injection

Lapin 40. — P : 1.490 grammes.

Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum:

provenant	de sujet atteint de néphrite.
âgé de	26 heures
à la dose de.	23 cent. c.
pendant	40 minutes
Sérotoxie.	22
Vitesse	0 c. c. 8
G. R.	940,000

L'animal a déféqué à plusieurs reprises, il a présenté du péristaltisme intestinal, une dyspnée très vive. Dès qu'on le détache il est affalé et inerte, il meurt quatre minutes après.

Autopsie. — Dans la vessie hémoglobinurie considérable.

Le foie présente de la coccidiose, les reins sont très congestionnés. L'intestin est rouge livide, il y a un épanchement sanguin péritonéal.

Examen histologique. — Reins. — Les tubes exécréteurs sont remplis de masses anhistes qui se sont colorées en rose d'une façon diffuse par l'éosine. Les glomérules présentent de-ci de-là une symphyse partielle des deux feuillets de la capsule de Bowmann.

Les tubes contournés ont des altérations cellulaires, notamment de la dégénérescence granuleuse.

Rate. — C'est l'organe qui est de beaucoup le plus altéré.

Les corpuscules de Malpighi sont réduits dans leurs dimensions et sont entourés de larges nappes sanguines où les hématies sont soit intactes, soit laquées.

Lapin 42. — P : 1.660. G. R. — 5.240,000.

Injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant	de sujet atteint d'ictère grave.
âgé de.	24 heures
à la dose de.	14 cent. c.
pendant	8 minutes
Sérotoxie.	9 c. c.
Vitesse	2 cent. c.
G. R.	3.240,000

Durant l'expérience l'animal a eu une miction abondante, la respiration est rapide et il meurt une demi-heure après être détaché.

Autopsie. — Urine sanglante dans la vessie.

Reins et rate congestionnés.

Examen histologique. — Reins. — Les tubes excréteurs sont remplis de masses rosées. Il existe une légère congestion glomérulaire.

La rate est le siège de nombreuses hémorragies qui modifient complètement son aspect habituel.

Les corpuscules apparaissent isolés au milieu d'un foyer hémorragique.

Lapin 38. — P : 2.450 grammes. — G. R. 4.290,000.

Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet présentant de l'urémie chronique.

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de. . . . . 23 cent. c.

pendant . . . . . 50 minutes

Sérotoxie 9,4

Vitesse . . . . . 1 c. c. en 2'36

G. R. 2.220,000

L'animal meurt quelques-minutes après la fin de l'expérience.

Examen histologique. — *Reins.* — La lumière des tubes excréteurs est occupée par des masses rougeâtres. Les glomérules sont congestionnés, il existe entre les deux feuillets de la capsule de Bowmann un exsudat albumineux assez abondant.

Lapin 44. — P : 1.510 grammes. G. R. 4.650,000.

Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet présentant des crises rhumatismales.

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de . . . . . 16 cent. c.

pendant . . . . . 8 minutes

Sérotoxie . . . . . 10 cent. c.

Vitesse . . . . . 0 c. c. 5.

G. R. 2.020,000

L'animal a fort bien supporté l'injection pendant deux heures ; mais brusquement, il meurt après s'être couché sur le flanc.

L'autopsie faite aussitôt après montre des reins congestionnés.

Examen histologique. — Dans les canaux excréteurs se trouve une substance anhiste colorée d'une façon diffuse par l'éosine.

A l'intérieur de certains tubes se trouvent des agrégats de cellule au nombre de 3 ou 4.

Quelques glomérules présentent un exsudat entre les deux feuillets de la capsule de Bowmann.

Lapin 51. — P : 1.205 grammes, G. R. 4.590,000.

Injection dans la veine marginale d'un sérum :

provenant	de sujet atteint de néphrite *a frigore*, albuminurie très abondante.
âgé de	24 heures
à la dose de.	16 cent. c.
pendant	1 heure
Sérotoxie.	12
Vitesse	0,26
Au 5e cent. c. G. R.	4.100,000
Au 9e cent. c. G. R.	3.500,000
Au 13e cent. c. G. R.	2.040,000
Au 17e cent. c. G. R.	Mort

Urines hémoglobinuriques dans la vessie. Foie atteint de coccidiose. Il n'existe pas de caillots intra-vasculaires.

Examen histologique. — Les reins ne sont pas très altérés.

Rate. — Hémorragie très abondante, la coloration par le perchlorure de fer permet de révéler la présence de pigment ferrique.

Lapin 53. — P. : 1.120 grammes. G. R. 4.500,000.

Injection dans la veine marginale d'un sérum :

provenant	de sujet normal (se plaignait d'une douleur dans une jambe).

âgé de . . . . . 48 heures

à la dose de. . . . . 11 cent. c.

pendant. . . . . 45 minutes

Dès le début quelques mouvements péristaltiques.

Au 6e cent. c. G. R. 3.450,000

Au 9e cent. c. G. R. 2.970,000

Au 11e cent. c. G. R. 2.950,000

La mort survient 40 minutes après la fin de l'injection.

A ce moment G. R. 2.560,000

Autopsie. — Pas de coagulation intra-vasculaire. Urines sanglantes dans la vessie. La rate paraît volumineuse.

Examen histologique. — Les reins sont normaux, la rate est non seulement congestionnée mais hémorragique : il existe de larges masses sanguines séparant les corpuscules les uns des autres.

Lapin 66. — P : 1.240 grammes. G. R. 4.340,000.

Injection dans la veine auriculaire d'un sérum.

provenant . . . . . de sujet normal.

âgé de . . . . . 4 jours

à la dose de. . . . . 12 cent. c.

pendant . . . . . 1 heure

Au 4e cent. c. G. R. 3.840,000

Au 6e cent. c. 2.260,000

Au 8e cent. c. 2.120,000

Au 10e cent. c. G. R. 2.110,000

L'injection est terminée à 8 heures du soir.

L'animal est très gêné, se tient à peine sur ses pattes. Il présente à plusieurs reprises une hémoglobinurie.

A 10 heures du soir, G. R. . . . 3.740,000

L'animal succombe dans la nuit.

A l'autopsie. — Les reins et la rate apparaissent très congestionnés. *Rate.* — Les corpuscules de Malpighi sont séparés les uns des autres par un tissu très riche en hématies : celles-ci se rassemblent, se groupent et il en résulte des petites masses sanguines arrondies séparées par les éléments propres de la rate. Dans certains endroits ceux-ci s'unissent les uns aux autres et forment un réseau dans les mailles duquel se trouvent les globules rouges.

Reins. — Les tubes excréteurs ont à leur intérieur des masses granitées roses, quelques-unes sont longues et ont une forme rectangulaire très allongée.

Les lésions apparaissant au sein du parenchyme splénique, donnaient à penser qu'en même temps il devait se produire des modifications dans le sang de la veine splénique. C'est pour cette raison que, sur le conseil de notre maître M. Petit, nous avons cherché à voir si le nombre des leucocytes par millimètre cube ne subissait pas quelques variations sous l'influence d'une injection de sérum. La technique est la suivante, une laparotomie para-médiane gauche est pratiquée pour rechercher la rate et la retirer de l'abdomen. Cette manœuvre permet de découvrir les différents vaisseaux qui se rendent à l'organe et en sortent. La veine splénique décrit une anse qui a toute la hauteur de la rate et à laquelle aboutissent des affluents moins importants. La veine se distingue de l'artère par son volume plus considérable et sa consistance plus molle. L'isolement des deux vaisseaux est souvent assez difficile à obtenir; car

ils sont étroitement accolés et enveloppés dans une gaine commune. On peut d'ailleurs se passer de procéder à leur séparation.

Voici la série d'expériences qui a été faite.

Lapin 61. — P : 1.450 grammes.

Sang de la veine splénique.

G. R. 4.720,000

G. B. 4.000

Puis injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.

âgé de . . . . . 4 jours

à la dose de . . . . . 14 cent. c.

pendant. . . . . 40 minutes

La formule splénique devient :

G. R. 4.700,000

G. B. 32.000

Lapin 63. — P : 1.350 grammes.

Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un asystolique.

âgé de . . . . . 48 heures

à la dose de . . . . . 13 cent. c.

pendant. . . . . 40 minutes

La formule de la veine splénique devient :

G. R. 1.360,000

G. B. 35,500

Lapin 69. — P : 1.630 grammes.

Sang de la veine splénique.

G. B. 4.500

G. R. 4.120,000

Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet éthylique.
âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 10 cent. c.
pendant . . . . . 35 minutes

La formule splénique devient :

G. R. 2.390,000
G. B. 18,500

Lapin 71. — P : 1.530 grammes.

Sang de la veine splénique :

G. R. 4.270,000
G. B. 4.000

Injection dans la veine de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet éthylique.
âgé de . . . . . 48 heures
à la dose de . . . . . 15 cent. c.
pendant . . . . . 40 minutes

La formule splénique devient :

G. B. 10.500
G. R. 2.720,000

Lapin 72. — P : 1.300 grammes.

Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un artério-scléreux.
âgé de . . . . . 6 heures
à la dose de . . . . . 13 cent. c.
pendant . . . . . 1 h. 20.

La formule splénique devient :

G. B. 3.500
G. R. 1.282,000

Lapin 73.

Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un artério-scléreux.
âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 13 cent. c.
pendant . . . . . 1 heure

Dans la veine splénique on trouve

G. B. 60,500
G. R. 1.280,000

Lapin 74.

Injection dans la jugulaire d'un sérum :

provenant . . . . . d'un artério-scléreux.
âgé de . . . . . 48 heures
à la dose de . . . . . 15 cent. c.
pendant . . . . . 1 heure

La veine spléniqne contient un sang dont la formule est la suivante :

G. R. 1.500,000
G. B. 26,500

Trois autres expériences donnent les résultats ci-contre. La formule splénique après l'injection devient :

1° G. R. . . . 1.900,000 G. B. . . . 3,500
2° G. R. . . . 1.620,000 G. B. . . . 6,000
3° G. . . . . 1.520,000 G. B. . . . 3,000

Ce qu'il faut retenir de ces quelques essais, c'est que la leucocytose, assez fréquente, n'est pas constante.

La raison en est-elle dans ce fait qu'il s'agit là d'un phénomène passager ou intermittent ; ce qui nécessite-

rait une prise de sang faite au bon moment et dans le vaisseau voulu. Quoi qu'il en soit, il serait hasardeux d'émettre un avis ferme sur ce point.

Il nous paraît utile de résumer dans quelques lignes les caractères physiologiques et anatomiques de l'intoxication sérique aiguë.

Phénomènes physiologiques. — D'après les constatations que nous pouvons faire dans les observations précédentes, l'animal au cours de l'injection présente un certain nombre de symptômes qui toujours sont, à peu de chose près, les mêmes, quelle que soit la provenance du sérum injecté. Au début existe une crise d'agitation assez violente, mais il ne s'agit pas de convulsions véritables. Au bout de quelques minutes les mouvements respiratoires augmentent en rapidité et atteignent facilement 120 à 140 par minute. Le péristaltisme intestinal ne tarde pas à apparaître, les anses intestinales décrivent des mouvements de reptation sous la paroi abdominale ; ce phénomène est bientôt suivi de défécation et de miction. Le cœur devient rapide, incomptable. La mort est annoncée par quelques mouvements convulsifs, par l'exorbitisme et par un cri de l'animal.

Pour MM. Roger, Mairet et Bosc, la température s'élève à 1°. Cette symptomatologie a déjà été décrite par différents auteurs, par Rummo et Bordoni, Mairet et Bosc, Charrin, Leclainche et Remond, Castellino.

Mairet et Bosc signalent le fait que les pupilles ne sont guère modifiées : il existerait seulement à la fin de l'expérience un très léger myosis. Nous n'insisterons pas sur les qualités que posséderaient certains sérums

d'animaux : c'est ainsi que le sérum du chat serait très convulsivant. Contrairement à d'Abundo, il ne nous a pas été donné de constater que les sérums très toxiques détermineraient une forme convulsive de l'intoxication, tandis que les sérums peu nocifs engendreraient une forme comateuse.

M. Hayem s'est servi d'un autre animal que le lapin, le chien auquel il injectait du sérum de bœuf les animaux succombent à une affection hémorragipare nettement caractérisée. Les symptômes sont analogues à ceux que nous avons rencontrés et consistent surtout en troubles gastro-intestinaux, constitués par du hoquet, de la diarrhée et des selles muco-sanguinolentes. L'anurie est la règle. La température est abaissée en général d'un ou deux degrés.

Les modifications des urines sont très importantes : l'injection s'accompagne ou est suivie d'une miction le plus souvent peu abondante mais qui peut se répéter. Rarement de couleur normale, elle est soit simplement rosée soit au contraire presque noire. Dans ce cas elle est visqueuse et ressemble à du goudron. L'examen microscopique, fait soit directement, soit après centrifugation montre qu'il s'agit non d'une hématurie mais d'une hémoglobinurie ; il est en effet impossible de rencontrer des globules rouges. On ne constate que des cylindres granuleux ou hyalins ou de petits cristaux d'acide urique.

La fréquence des hémoglobinuries est grande ; elles durent plus ou moins longtemps après l'injection ; c'est ainsi que chez le lapin 3 elles ont continué pendant trois

jours ; c'est là un fait assez exceptionnel et elles ne persistent pas ordinairement plus de vingt-quatre heures.

L'hémoglobinurie a besoin pour se produire d'une injection faite assez lentement et d'une survie de l'animal ; lorsque celui-ci meurt sur la table, la vessie ne contient souvent que de l'urine claire. La présence d'albumine dans l'urine est un fait courant à la suite de l'introduction d'un liquide albumineux hétérogène dans l'organisme, aussi il en existe toujours chez nos animaux à une dose plus ou moins forte.

Phénomènes anatomiques. — Bien avant nous M. Hayem avait constaté que les lésions sont par-dessus tout des lésions hémorragiques : la description qu'il en fait est analogue à celle que nous devons donner d'après nos expériences.

Examen macroscopique. — Dès l'ouverture de la cavité abdominale on constate la présence d'un épanchement sanguin abondant et l'existence de caillots logés entre les anses intestinales.

Tous les organes sous-diaphragmatiques, sont gorgés de sang. Nous insisterons spécialement sur les lésions des reins et de la rate. Dans certaines expériences, les reins n'avaient plus leur aspect lie de vin mais étaient noirâtres comme s'ils avaient subi un commencement de putréfaction, l'autopsie avait cependant été faite immédiatement après la mort.

A la coupe les deux substances corticale et médullaire étaient rouges foncées et n'offraient pas la coloration pâle habituellement observée.

L'hémoglobinurie existe chaque fois que l'injection a été faite assez lentement. L'état du sang dans les vaisseaux est tout à fait variable, tantôt il est parfaitement liquide, tantôt il est coagulé. La coagulation est toujours très étendue, siégeant dans les cavités droites du cœur, dans les veines jugulaires, caves et sus-hépatiques et ceci surtout, lorsque l'injection a été poussée très brutalement.

Mairet et Bosc signalent les coagulations de l'artère pulmonaire et Bouchard la présence de foyers d'apoplexie pulmonaire.

D'après Friedenthal et Lewandowsky, le sang de l'animal en expérience présenterait un certain retard dans la coagulation. C'est un fait que nous n'avons pas rencontré. En revanche nous avons noté la coloration qui est analogue à celle du sang asphyxique. Ce phénomène est peut-être dû à la destruction globulaire.

Pour M. Hayem les hématoblastes seraient également altérés. C'est surtout à la suite d'injection de sang total, et non de sérum, que ces constatations ont été faites par cet auteur, il injectait en effet du sang de chien au chevreau et les globules de chevreau étaient hémolysés par le sang de chien.

Examen microscopique. — Les lésions rénales ont été déjà signalées par Hayem, Azzurini et Albu qui ont décrit la néphrite aiguë parenchymateuse telle que nous la rencontrons chez tous les animaux ; elle est analogue à celle des infections ou intoxications. Les altérations consistent en tuméfaction trouble des cellules des tubuli contorti, en la présence de cylindres hématiques et hya-

lins dans les tubes droits et en un exsudat entre les deux feuillets de la capsule de Bowmann.

Les lésions spléniques au contraire avaient été laissées dans l'ombre ; nous pensons cependant qu'elles atteignent un haut degré. Elles consistent en congestions et hémorragies, qui transforment complètement le parenchyme splénique : les corpuscules de Malpighi sont réduits dans leurs dimensions et la substance intermédiaire est envahie par les globules rouges.

Le foie est à peu près indemne, quoi qu'en pensent certains, et ses altérations sont bien moins profondes, quand elles existent, que celles des reins et de la rate.

Nous voulons en dernier lieu insister sur ce qui pour nous est le symptôme capital : la destruction globulaire.

Elle ne fait jamais défaut et est généralement de 2 millions de globules, il en résulte une mise en liberté d'une forte quantité d'hémoglobine à tel point que celle-ci va imprégner tous les viscères.

C'est elle que nous constatons dans les reins, dans la rate et n'est-il pas permis de se demander si là n'est pas la cause de la mort de l'animal.

INTOXICATION SÉRIQUE LENTE PAR INJECTIONS RÉPÉTÉES

Lapin 35. — P. : 2.325 grammes.

3 mai. — Reçoit dans la veine marginale de l'oreille un sérum :

provenant. . . . . d'un sujet normal
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 7 cent. c.
pendant . . . . . 30 secondes.

9 mai. — L'animal présente une perte de poids très marquée car il ne pèse plus que 1.700 grammes.

Deuxième injection d'un sérum :

provenant. . . . . d'un sujet atteint de néphrite subaiguë (Pi...), c'est le même malade qui a fourni le sérum injecté au lapin 40. V. p. 56.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 15 cent. c.
pendant . . . . . 10 minutes
Sérotoxie . . . 9,2
Vitesse. . . . 1 cc. 5

La mort survient quelque temps après l'injection.

Autopsie. — Il n'y a rien de spécial. Au point de vue micros-

copique, la rate n'est pas très altérée, les reins présentent une légère congestion glomérulaire et interbulaire.

Lapin 37. — P. : 2.630 grammes.

7 mai. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet en convalescence d'une septicemie indéterminée (Fa...).

âgé de. . . . . 24 heures

à la dose de. . . . . 30 cent. c.

pendant . . . . . 40 minutes

G. R. 4.120.000

L'animal n'a présenté aucune gêne après l'injection.

18 mai. — 2e injection d'un sérum. P. : 1.700 grammes.

provenant. . . . . d'un sujet normal

âgé de. . . . . 3 jours

à la dose de. . . . . 13 cent. c.

pendant . . . . . 3 minutes

19 mai. — Mort.

L'examen macroscopique ne révèle rien de bien spécial.

Histologiquement, les reins présentent outre une congestion glomérulaire intense, un exsudat entre les deux feuillets de la capsule de Bowmann qui quelquefois sont accolés l'un à l'autre. Les cellules des tubes excréteurs ont subi la dégénérescence granuleuse.

Lapin 36. — *5 mai.* — P. : 2.270 grammes.

Injection d'un sérum :

provenant. . . . . d'un sujet normal

âgé de. . . . . 24 heures

à la dose de. . . . . 10 cent. c.
pendant . . . . . 1 minute

L'injection a été très bien supportée.

14 mai. — P. : 2.190 grammes. G. R. 3.940.000

2e Injection d'un sérum :

provenant. . . . . d'un sujet normal (rupture d'une veine dans le mollet)
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 40 cent. c.
pendant . . . . . 50 minutes
Sérotoxie. . . . . inférieure à 18
Vitesse. . . . . 0 cc. 80
G. R. 2.130.000

Vers le 23 cent. c. péristaltisme intestinal, accélération des mouvements respiratoire et défécation.

Hémoglobinurie très abondante.

20 mai. — 3e Injection d'un sérum :

provenant. . . . . d'un sujet normal
âgé de. . . . . 5 jours
à la dose de. . . . . 13 cent. c.
pendant . . . . . 2 minutes

L'animal présente une grande cachexie qui s'accompagne de diarrhée il est passé en six jours de 2.190 grammes à 1.460 grammes.

L'autopsie est faite aussitôt la mort, le foie est le siège d'un abcès entouré d'une zone fibreuse et l'un des deux reins offre un aspect verdâtre analogue à celui que présenterait un rein ayant subi la putréfaction cadavérique.

Examen histologique. — La lumière des tubes est occupée par des masses roses, d'aspect granité : certains segments de ces tubes sont très dilatés et paraissent avoir perdu leur endothélium ; les uns sont vides, les autres remplis par les masses dont nous venons de parler.

Lapin 49. — P : 1.710. G. R. 5.350,000.

24 mai. — Injection intra-veineuse d'un sérum :

provenant . . . . . de sujet atteint d'ictère grave (Hu.).

âgé de . . . . . 24 heures

à la dose de . . . . . 15 cent. c.

pendant. . . . . 8 minutes

G. R. 5.090,000

29 mai. — P : 1.250.

G. R. 4.900,000

2° Injection intra-veineuse de sérum dans la veine jugulaire :

provenant . . . . . de sujet normal (Le Bou.).

âgé de . . . . . 48 heures

à la dose de . . . . . 15 cent. c.

pendant. . . . . 40 minutes

G. R. 3.250,000

30 mai. — Animal trouvé mort dans sa cage.

Les organes, reins et rate en particulier sont hyperémiques, il existe des urines sanglantes dans la vessie.

Examen microscopique. — La rate est très congestionnée. Il existe surtout de nombreux macrophages dont le protoplasme est bourré d'une substance ocreuse. La coloration par le perchlorure de fer permet d'affirmer qu'il s'agit de pigment ferri-

que. Les reins ne sont guère altérés : les glomérules sont normaux, la lumière des tubes excréteurs absolument libre.

Lapin 3. — P : 1.730 grammes. G. R. 4.200,000.

23 février. — 1° Injection intra-veineuse d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet atteint d'emphysème.

âgé de . . . . . 3 jours

à la dose de . . . . . 35 cent. c.

pendant. . . . . 33 minutes

Sérotoxie . . . . . inférieure à 20.

Vitesse . . . . . 1 cent. c. par minute

Aussitôt après hémoglobinurie.

G. R. 1.080,000

24 février. — Nouvelle hémoglobinurie.

26 février. — L'hémoglobinurie persiste.

27 février. —G. R. 2.240,000. Les urines ont cessé d'être hémoglobinuriques.

2 mars. — G. R. 4.200,000.

31 mars. — 2e Injection de sérum humain : 2 centimètres cubes.

18 avril. — 3e Injection : 2 centimètres cubes.

26 avril. — 4e Injection : 5 centimètres cubes. P : 1.870 grammes.

7 mai. — 5e Injection : 6 centimètres cubes. P : 1.870 grammes.

13 mai. — L'animal est très cachectique. P : 1.330 grammes.

6e Injection de 10 centimètres cubes d'un sérum vieux de sept jours.

. — L'animal se porte assez bien. P : 1.410 grammes.

7e Injection 13 centimètres cubes d'un sérum vieux de sept jours.

25 mai. — P : 1.310 grammes. G. R. 3.260,000.

8e Injection : 13 centimètres cubes d'un sérum normal vieux de vingt-quatre heures pendant sept minutes. G. R. 2.640,000.

Deux heures après l'injection l'animal, qui avait paru fort bien la supporter, s'affaisse et devient bientôt complètement inerte ; il se couche sur le flanc. Puis il ne tarde pas à présenter de la contracture, il bat l'air de ses pattes, pousse quelques gémissements et meurt.

Quelques minutes auparavant une numération a donné :

G. R. 2.340,000

L'autopsie a été faite aussitôt après la mort, les divers organes ne présentent pas d'altérations microscopiques, il n'y a ni hémoglobinurie, ni coagulation intra-vasculaire.

Reins. — La congestion est très développée tant au niveau des glomérules qu'entre les tubes excréteurs. Le sang contenu dans quelques bouquets glomérulaires est si abondant qu'il forme une masse rouge arrondie sur laquelle se détachent les cellules rénales, dans ce cas il s'agit évidemment d'hémorragies intra-glomérulaires.

Rate. — La topographie des deux substances rouge et blanche est conservée. Les corpuscules ont leur aspect habituel ; les zones qui les séparent sont peut-être légèrement congestives, mais elles présentent surtout des petits fragments jaune ocre d'aspect granité, de forme et de dimensions variables, les uns sont arrondis, les autres ovales, les troisièmes rectangulaires. La coloration par l'acide chlorhydrique et le perchlorure de fer montre qu'il s'agit de pigment ferrique.

Lapin 13. — P : 1.500 grammes. G. R. : 4.200.000.

8 mars. — Injection dans la veine marginale d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet emphysémateux.

âgé de. . . . . 24 heures

à la dose de . . . . . 18 cent. c.

pendant . . . . . 50 minutes

G. R.. . . . . 1.530,000

Dans la soirée 3 hémoglobinuries.

31 mars. — Injection de 2 cent. c. de sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.

âgé de. . . . . 24 heures

à la dose de . . . . . 2 c. c. 5

pendant . . . . . 1 minute

26 avril. — Injection dans la veine marginale de l'oreille d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet atteint de blennorragie.

âgé de. . . . . 24 heures

à la dose de. . . . . 8 cent. c.

pendant . . . . . 50 cent. c.

7 mai. — L'animal est trouvé mort dans sa cage.

L'autopsie est faite aussitôt, les organes sont normaux à l'examen macroscopique.

Examen histologique. — Microscopiquement il n'existe rien de bien appréciable. Le parenchyme splénique, dans sa structure générale, n'est pas modifié, les corpuscules ont leur aspect et leurs dimensions habituels, les éléments propres de la rate se présentent comme de coutume : mais sur toute la coupe se trouvent disséminées de grosses particules jaune ocre que le perchlo-

rure de fer fait reconnaître comme étant du pigment ferrique.

Les reins sont très fortement congestionnés les glomérules sont bourrés d'hématies, certains sont presque exclusivement composés par du sang, c'est à peine si l'on voit les cellules du bouquet glomérulaire. Cette congestion intense existe également entre les tubes excréteurs, car les vaisseaux sont dilatés.

Lapin 17. — *24 mars.* — 1° Injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de . . . . . 19 heures
à la dose de. . . . . 9 cent. c.
pendant . . . . . 3 minutes

26 mars. — 2° Injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal
âgé de . . . . . 3 jours
à la dose de. . . . . 20 cent. c.
pendant . . . . . 20 minutes

L'animal a présenté 2 hémoglobinuries abondantes.

27 mars. — Hémoglobinurie.

5 avril. — 3° Injection d'un sérum :

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 25 cent. c.
pendant . . . . . 1 h. 18

26 avril. — 4° Injection d'un sérum :

provenant. . . . . d'un sujet normal.
âgé de. . . . . 18 heures
à la dose de. . . . . 6 cent. c.
pendant . . . . . 40 minutes

6 mai. — L'animal est cachectique, il est trouvé mort dans sa cage.

Il n'existe pas de lésions macroscopiques sauf de la coccidiose hépatique.

Examen histologique. — Les reins présentent des lésions congestives caractérisées par des glomérules bourrés de globules rouges et par de la dilatation des capillaires qui apparaissent très distendus entre les tubes urinifères. D'ailleurs, ces derniers contiennent quelquefois un peu de sang à leur intérieur, ce qui prouve que le stade congestif a été dépassé et qu'il y a eu hémorragie.

Lapin 48. — Ce lapin qui n'a pas présenté des phénomènes anaphylactiques fut examiné au point de vue des altérations viscérales qu'il pouvait présenter.

Autopsie. — Elle a été faite deux heures après sa mort.

Il n'y a pas d'altérations macroscopiques.

Examen histologique. — *Reins.* — Congestion glomérulaire et intertubulaire très modérée.

Rate. — Des fragments de pigment ferrique sont disséminés dans toute la coupe, ils sont très abondants. On rencontre également ici des macrophages bourrés de pigment. Ce dernier est bien mis en évidence par la coloration élective avec l'acide chlorhydrique et le perchlorure de fer.

Pour nous résumer, nous voyons que les lésions viscérales déterminées par les injections répétées sont différentes de celles qui apparaissent après une seule injection. A notre avis elles présentent quelque intérêt.

Les reins sont le siège d'une congestion intense qui souvent va jusqu'à l'hémorragie, laquelle est surtout apparente dans les glomérules.

La rate est l'organe qui semble avoir réagi avec le

plus d'intensité, il s'y est développé une forte macrophagie en même temps que du pigment ferrique s'y déposait. La production anormale de ce pigment nous paraît bien être sous l'influence des injections répétées de sérum car les animaux, qui en ont reçu le plus grand nombre, ont des rates présentant le maximum de modifications. De plus nous avons examiné à titre de témoin une douzaine de rates normales qui n'ont pas montré de pigment.

Il est intéressant de rappeler ici que ces lésions ont été rencontrées par différents auteurs, par Paton et Goodall, par Gauckler à la suite d'injection d'agents hémolytiques tels que la phénil-hydrazine et le toluène diamine. Ces auteurs signalent en effet la présence de dépôts de fer dans la rate et dans d'autres organes tels que le foie et le rein.

Or ces altérations sont précisément celles que nous notons chez les lapins qui ont reçu des injections successives de sérum humain. Ne faut-il pas alors, en raisonnant par analogie, incriminer le pouvoir hémolytique de ce sérum dans la production de ces lésions.

D'après la mortalité que nous avons, il paraît logique d'affirmer que l'administration répétée de sérum aux lapins détermine une cachexie progressive et mortelle, la mort survenant à une échéance plus ou moins longue, à notre avis elle serait plus souvent longue que courte.

A ce sujet, la façon dont sont soignés les animaux a une importance énorme : ainsi les lapins 35, 36, 49 qui ont présenté à la suite de leur première injection une forte baisse de poids, ne le doivent probablement pas

seulement au sérum, mais aux cages défectueuses dans lesquelles ils se trouvaient; c'est ainsi que les lapins 17 et 13 n'ont commencé à devenir cachectiques que lorsqu'ils ont habité ces mêmes cages.

Nous pensons donc que l'action du sérum, tout en n'étant pas favorable à l'animal, n'est pas aussi nocive qu'on l'a prétendu.

En effet cette toxicité éloignée ne se manifeste pas après une seule injection même submortelle c'est-à-dire ayant déterminé des troubles très graves mais momentanés. Si l'animal revient à lui, il se porte aussi bien après qu'avant.

A notre avis, c'est seulement par la répétition des doses que l'on peut provoquer une atteinte de l'état général.

Une question pouvait se poser : les lésions rénales décrites plus haut d'une part, et, d'autre part, l'introduction dans l'organisme d'une grande quantité d'albuminoïdes hétérogènes, ne pouvaient-elles pas provoquer des modifications dans les échanges nutritifs, modifications dont aurait pu rendre compte la recherche du coefficient azoturique? Auparavant il nous a paru nécessaire d'étudier la valeur du rapport azoturique chez le lapin normal.

Un fait bien connu et de suite important à noter, est que la quantité d'urine éliminée en vingt-quatre heures varie de 0 à 160,200 et même 300 cent. c.

Cette irrégularité est en rapport avec l'alimentation.

Lapin 15. — *13 mars 1912.* — Nourriture. Pain et choux.

Urine émise . . . . . 115 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,97

15 mars 1912. — Nourriture. Pain et choux.

Urine émise . . . . . 60 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,60

16 mars 1912. — Nourriture. Pain et choux.

Urine émise . . . . . 15 cent. c.

17 mars. — Nourriture. Choux.

Urine émise . . . . . 160 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,89

18 mars. — Nourriture. Choux.

Urine émise . . . . . 15 cent. c.

Lapin 10. — *7 mars.* — Nourriture. Pain et son.

3 mars. — Nourriture. Pain et son.

Urine émise . . . . . Quelque cent. c.

9 mars. — Nourriture. Pain et son.

Urine émise . . . . . 20 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,72

Lapin. — *4 mars.* — Nourriture. Choux.

5 mars. — Urine émise. . . . . 125 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,82

Lapin 16. — *22 mars.* — Nourriture. Choux et carotte.

Urine émise . . . . . 17 cent. c.

23 mars. — Nourriture. Choux et carotte.

Urine émise . . . . . 100 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,60

24 mars — Nourriture. Choux.

Urine émise . . . . . 125 cent. c.

25 mars. — Nourriture. Choux.

Urine émise . . . . . 123 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,90

26 mars. — Nourriture. Choux.

Urine émise . . . . . 51 cent. c.

27 mars. — Nourriture. Choux.

Urine émise . . . . . 125 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,95

M. Vaslin interne en pharmacie a bien voulu contrôler les chiffres en recherchant pour sa part le coefficient azoturique de 2 lapins normaux, il est arrivé aux mêmes constatations.

Lapin 36. — *12 au 15 octobre.* — Nourriture. Choux et son.

Urine émise . . . . . 250 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,68

15 au 18 octobre. — Nourriture. Choux et son.

Urine émise . . . . . 190 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,87

Lapin 88. — *17 au 19 octobre.* — Nourriture. Choux et son.

Urine émise . . . . . 250 cent. c.

$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}}$ 0,93

Etant donné les grands écarts constatés d'après ces différents chiffres, il était à prévoir qu'il serait difficile de tenir compte des modifications survenues après l'injection.

Lapin 3. — (V. P. 74).

A reçu une injection de sérum le 23 février.

26 février. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$ . . 0,75 Urines hémoglobinuriques.

29 février. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,73 Urine de coloration normale.

3 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,60

13 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,94

17 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,80

Lapin 6. — Injection de sérum le 25 février

27 février. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,78

29 février. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$ . . 0,97

Lapin 13. — (V. P. 76.)

9 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,63 Urines hémoglobinuriques.

12 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,89 Urine de coloration normale.

13 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,64

15 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,88

17 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,71

Lapin 12. — Injection faite le 7 mars.

8 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,72 Urines hémoglobinuriques.

12 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,95

Lapin 14. — Injection faite le 11 mars.

14 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,66 .

15 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,62

21 mars. — Nouvelle injection de 30 cent. c. de sérum.

22 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,81

23 mars. — $\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,89

Lapin 16. — Injection le 29 mars.

$\frac{Az\ U}{Az\ T}$. 0,66 Hémoglobinurie.

Il nous paraît bien difficile de tirer une conclusion quelconque de ces chiffres : peut-être pourrait-on dire qu'après une injection de sérum, il y a un léger abaissement du coefficient azoturique.

Mais on ne peut pas affirmer que les injections répétées d'un liquide aussi riche en matière albuminoïdes que l'est le sérum humain, ont pu produire un changement appréciable dans le métabolisme des matières azotées.

CAUSE DE LA TOXICITÉ DU SÉRUM HUMAIN

Dans les pages précédentes ont été exposées les recherches sur les altérations que produisait le sérum humain chez un animal, le lapin dans le cas particulier.

Certains auteurs se sont demandé quelles étaient les substances agissant, quels étaient les éléments du sérum à incriminer ; les résultats auxquels ils sont arrivés ne permettent pas de trancher la question ; néanmoins nous les exposerons rapidement.

Albertoni prouve en effet que les substances minérales ne pouvaient être mises en causes, car les cendres ne sont pas toxiques, de plus le liquide qui traverse la membrane du dyaliseur n'est pas nocif : le rôle des matières cristalloïdes est donc nul.

En effet comme Lesne l'expose dans sa thèse, la plupart font jouer aux albuminoïdes un rôle important, Cette opinion trouve un argument dans ce fait mis en évidence par Leclainche et Remond, par Joffroy, par Pagano et Castellino; pour eux il y aurait un rapport entre la rétractilité du caillot et le pouvoir toxique, or le premier phénomène dépend des matières albuminoïdes, pourquoi le second, qui en est corrélatif, ne relèverait-il pas du même substratum.

Cabanes par des recherches toutes récentes démontre que « les matières albuminoïdes précipitées en premier lieu par le sulfate d'ammoniaque sont plus toxiques

que la masse totale des albuminoïdes et il conclut que les substances toxiques des sérums hétérogènes se trouvent dans les matières albuminoïdes et surtout dans les corps enzimoïdes du sérum entraînés par précipitation. »

Buchner et bien après lui Guinard et Dumarest professent une opinion analogue et pensent que le sérum aurait surtout comme caractéristique de déterminer des phénomènes toxiques à cause de la présence d'un ferment. Deux faits viennent à l'appui de cette opinion, la suppression du pouvoir toxique par la chaleur et sa disparition rapide au bout du troisième ou du sixième jour après la prise de sang.

V. Henry invoque également ces deux caractères pour attribuer surtout un grand rôle à l'état physique spécial dans lequel se trouvent les albuminoïdes du sérum, c'est-à-dire à l'état colloïdal. On entend par là l'état d'un corps qui, se trouvant dans un solvant, est divisé en une quantité innombrable de petits grains visibles seulement à l'ultra-microscope. Les substances toxiques du sérum et les colloïdes subissant des modifications sous l'action de la chaleur, il est permis de les rapprocher ; cependant cet argument n'est pas sans réplique car il est possible que deux substances influençables par le même agent ne soient pas identiques.

Le fait que certains sérums activent le venin de Cobra quand ils sont chauffés à 62° et ne l'activent pas à l'état frais est une autre preuve de l'influence de la chaleur sur les propriétés du sérum. Pour Ehrlich les propriétés toxiques relèvent de la présence de corps ayant une constitution bien définie mais que nos

moyens d'investigation trop grossiers ne peuvent pas déterminer; une tentative a cependant été faite dans cette voie par Vaughan qui a cherché à individualiser les principes toxiques contenus au sein des matières albuminoïdes.

En ce qui concerne le sérum d'urémique, on a voulu expliquer sa toxicité par la présence en plus grande quantité de certaines substances qui se trouvent normalement dans le sang à une dose moins élevée.

D'abord le taux de l'urée est accru au cours de l'urémie : ce fait a été constaté depuis longtemps par Bostock et Christison, puis plus tard par Prévost et Dumas. Des recherches récentes permettent de tirer de la quantité d'urée dans le sang des indications importantes dans les maladies rénales. Et cependant l'urée, même à haute dose, n'a jamais été toxique.

La même remarque est à faire pour les matières extractives telles que la créatine, créatinine, les acides urique et hippurique, la leucine et la tyrosine. Elles sont également en augmentation dans le sang mais leur pouvoir toxique est nul.

Feltz et Ritter, Bouchard montrent nettement que les sels de potasse s'accumulent dans le sérum des urémiques : les sels précédents sont extrêmement toxiques, on pourrait donc les incriminer.

Le carbonate d'amoniaque s'accroît également, et Lesne a démontré son action toxique sur les centres nerveux. En réalité il est impossible de mettre sur le compte d'aucune des substances précitées la toxicité des sérums car celle-ci disparaît ou s'atténue par le chauf-

fage à 56° qui reste sans influence sur les composés salins. De plus leur quantité dans le sang est toujours minime ce qui rend leur action négligeable.

Certains, avec Gottlieb et Lefmann, ont pensé que le sérum agissait indirectement en mettant en liberté les principes toxiques des globules sanguins et en particulier les lipoïdes. Les auteurs le démontrent en obtenant par l'action de l'éther sur les globules rouges, un lipoïde d'hématies qui possède des propriétés toxiques.

Nous terminerons par cette hypothèse de Winter qui voudrait faire jouer un rôle à la différence de concentration moléculaire des deux liquides mis en contact : mais il suffit de remarquer qu'il y a équimolécularité presque parfaite entre les sérums non seulement de mammifères, mais encore d'animaux à sang chaud pour ne pas admettre cette explication.

Dumarest fait un parallèle entre les substances toxiques des venins et celles qui existent dans les sérums des animaux venimeux. Les recherches de différents auteurs, en particulier de Physalix et Bertrand, ont démontré nettement qu'il y avait identité de substance. On s'est alors demandé si par analogie il n'existait pas chez l'homme dans le sérum, des substances toxiques qui proviendraient non plus de glandes à sécrétion externe, mais de glandes à sécrétion interne ; il avait en effet été démontré que si chez la couleuvre à collier, le sérum était très toxique, aussi toxique que celui de la vipère, c'est qu'il y avait des glandes salivaires à sécrétion interne. « Il serait donc permis d'après Dumarets, de penser que la toxicité propre du milieu intérieur est due à l'ensem-

ble des substances défensives provenant des sécrétions internes ; d'après Mairet et Bosc, la toxicité doit être attribuée aux albuminoïdes et globulines influençables par la chaleur et précipités par l'alcool. Les produits de sécrétion interne ne présentent-ils pas les mêmes réactions.

Les différentes explications que nous venons de donner abordent des problèmes trop complexes : ils nécessitent la connaissance de méthodes analytiques trop délicates pour que nous puissions nous proposer de les résoudre ici.

Aussi nous ne chercherons pas à incriminer l'un quelconque des composants du sérum. Il suffira de savoir comment ce sérum agit pour produire la mort, quels sont les organes ou les tissus qu'il va léser, quels sont les désordres qu'il va occasionner ; nous nous tiendrons à l'observation des faits et aux résultats de nos expériences. Or un fait les dominent toutes, c'est la destruction globulaire ainsi qu'en témoignent les numérations et les altérations viscérales. La toxicité devient donc fonction d'hémolyse.

On peut trouver une nouvelle analogie entre l'hémolyse et la toxicité dans ce fait que toutes deux ont pu être considérées comme résultant de l'action d'un ferment. En ce qui concerne la toxicité nous avons déjà insisté sur ce point ; pour ce qui est de l'hémolyse, il faut se rappeler que Metchnikoff a défendu la théorie fermentaire et que selon Buchner l'alexine agirait à la façon d'un ferment protéolytique. Telle n'est pas l'opinion de Nolf et de Gruber qui n'ont pas vu se produire au cours

de l'hémolyse soit des peptones soit des albumoses; ces auteurs font remarquer qu'il ne s'agit pas davantage d'un ferment lipolytique, et que de plus l'alexine se consume en agissant. Mais, en revanche, elle agit après un temps perdu, à un optimum de température, dans un milieu salé approprié. Ce sont là autant de caractères des ferments. Enfin M. Delezenne à pu homologuer le groupement alexine sensibilisatrice à un couple fermentaire trypsinogène enterokinase.

Faisons remarquer en outre que la théorie colloïdale de l'hémolyse a trouvé des défenseurs : n'est-ce pas également à l'état colloïdal des albuminoïdes du sérum que l'on a attribué son pouvoir toxique. La nature des propriétés toxiques et hémolytiques présenterait donc de nombreux points communs.

Néanmoins pour certains auteurs parmi lesquels il faut citer L. Bernard, Rummo et Dumarest, l'hémolyse constatée *in vivo* serait un facteur négligeable ou tout au moins insuffisant pour fausser les résultats dans la recherche de la toxicité générale.

D'après L. Bernard en effet, « l'action globulicide appartient pour une large part à la toxicité globale des sérums : c'est la part de toxicité qui s'exerce sur le sang de l'animal injecté. Cette action doit être respectée pour l'exacte appréciation de la toxicité du sérum employé » ; nous ne partageons pas tout à fait cette manière de voir et nous pensons que l'action globulicide est tellement marquée qu'elle rend impossible une appréciation exacte des autres qualités toxiques du sérum, que les désordres mécaniques importants auxquels elle donne lieu modi-

fient trop les résultats pour qu'on puisse parler de phénomènes toxiques.

La toxicité de divers sérums humains ne présente pas d'augmentation ou de diminution en rapport avec l'état pathologique de ces sérums : les différences en plus ou en moins sont bien plutôt des simples variations d'ordre physiologique, et non d'ordre pathologique, liées aux conditions de l'expérience et aux destructions globulaires.

Aussi est-il difficile de souscrire à cette conclusion de Rummo : « Les théories du ferment de la fibrine (Kohler) *et de la désagrégation globulaire* (Landois) sont *inacceptables*. L'action nuisible exercée par le sérum du sang hétérogène doit être attribuée à la présence dans le sang de principes toxiques véritables poisons animaux (leucomaïnes sérine). »

Toute différente est la théorie émise par d'autres auteurs en particulier par Crete et plus près de nous par M. Hayem ; ce dernier, dans plusieurs communications à la Société de Biologie et à l'Académie des sciences, fait surtout jouer le grand rôle à la propriété coagulante du sang ; les coagulations intra-vasculaires résulteraient de l'action du sérum sur les globules rouges du sang. Le rôle du fibrin ferment serait moins considérable que celui qu'on lui a fait jouer, mais il faudrait en tenir compte néanmoins. Plus la destruction globulaire est importante, plus les coagulations se forment avec facilité.

M. Hayem a distingué trois sortes de coagulation :

1° La coagulation par stase ;

2° La coagulation massive ;

3° La coagulation grumeleuse.

En somme M. Hayem a surtout insisté sur les coagulations consécutives à l'injection de sérum ; là était pour lui la cause de la mort, mais il a nettement signalé l'importance de la destruction globulaire dans la production de ces coagulations.

Castellino est partisan de l'opinion de M. Hayem et donne l'explication suivante : la nucléine des globules rouges est mise en liberté grâce à la destruction globulaire et agit comme ferment de la fibrine. Ce serait de l'abondance plus ou moins grande de ce corps que dépendrait la rapidité des coagulations et la soi disant toxicité. Pagano se range à cet avis.

Plusieurs chercheurs n'ont pas admis la théorie des auteurs précédents et ont élevé des objections.

L. Bernard fait remarquer justement que les coagulations ne sont pas constantes. D'après sa statistique on constate sur 19 expériences :

Coagulation grummeleuse : néant ;

Caillots mous dans les cavités droites du cœur : 10 fois ;

Coagulation commençante : 3 fois ;

Pas de coagulation : 6 fois.

Ces arguments furent repris par Leclainche et Remond. Ils démontrèrent en effet que les pouvoirs toxiques et coagulants ne pouvaient être confondus puisque l'injection faite dans le péritoine déterminait également la mort de l'animal : il ne pouvait dans ce cas s'agir de coagulations.

C'est afin de résoudre le problème que l'on chercha

à dissocier pouvoir toxique et pouvoir coagulant.

Charrin les séparait par le chauffage à 53° et des solutions alcooliques à des titres différents : en effet l'alcool faible précipiterait les principes coagulants tandis qu'un alcool fort précipiterait les principes toxiques dans le filtrat obtenu.

Mairet et Bosc se sont efforcés de séparer pouvoir toxique et pouvoir coagulant, ils ajoutent pour cela à 50 ou 60 centimètres cubes de sérum de chien, 0 gr. 50 de chlorure de sodium et 1 gramme de sulfate de soude ; ils suppriment les propriétés coagulantes du sérum, car celles-ci ne peuvent plus être constatées à l'autopsie ; mais le mélange est encore toxique car il détermine la mort. Donc si la dissociation entre les deux propriétés paraissait établie, on leur reconnaissait cependant une certaine solidarité.

La propriété coagulatrice du sérum doit être considérée comme une propriété qui se développe rapidement, peut-être même brusquement, dans le cours de l'intoxication et qui vient surajouter à un moment donné son action à celle des propriétés toxiques.

Les coagulations deviendraient donc un phénomène secondaire et terminal, elles sont le résultat, et cela est absolument notre opinion, de l'action des substances toxiques, qui, pour nous, sont les substances hémolytiques.

C'est en ces dernières que réside surtout le pouvoir nocif des sérums : en insistant sur le pouvoir coagulant des sérums étrangers, c'est sur leur pouvoir globulicide que M. Hayem insistait : leur distinction est impossible à établir puisque l'un est la conséquence de l'autre.

Nous avons déjà fait remarquer que les lésions présentées par l'animal pouvaient toutes être mises sur le compte de la destruction globulaire : cette dernière se confondrait avec la toxicité.

Nous allons trouver encore des arguments dans l'anatomie comparée.

Différentes recherches ont été faites pour déterminer le pouvoir toxique de sérum d'animaux d'espèce différentes. Nous les résumerons dans quelques tableaux, et nous tirerons les conclusions qui paraissent s'en dégager.

a) Pouvoir toxique.

Expérience de Leclainche et Rémond.

1° Le sérum a été injecté à la vitesse de 10 cent. c. à la minute.

Cheval	119
Lapin	87
Porc	40
Chèvre	38
Ane	26
Mouton	25
Chat	23
Vache	22,5

Expérience de Dumarest

2° Le sérum a été injecté à la vitesse de 1 cent. c. à la minute.

Cheval	240
Ane	117
Chat	13,5
Chien	10,55
Bœuf	9,22

3° **Expérience de Roumma**

Sérum vieux de 24 heures.

Vitesse 6 cent. c. à la minute.

Genisse	19,23
Brebis	102,12
Cheval	230

4° **Expérience de Rummo et Bordoni**

Bœuf	8
Homme	10
Brebis	12
Veau	13
Poulet	20

b) Pouvoir hémolytique. — Nous avons dosé le pouvoir hémolytique d'un certain nombre de sérum d'animaux. Les sérums employés étaient au maximum vieux de six heures.

Bœuf	n° 1. . .	H au 2/10
—	n° 2. . .	H ± au 4/100. . . H au 6/100
Chien	n° 1. . .	H au 6/10
—	n° 2. . .	H ± au 6/100. . . H au 1/10
Cochon	n° 1. . .	H au 1/10
—	n° 2. . .	H au 1/10
Mouton	n° 1. . .	H ± au 6/100. . . H au 1/10
—	n° 2. . .	H ± au 4/100
Cobaye	n° 1. . .	H ∓ au 6/19. . . H + au 2/10
Ane	n° 1. . .	H ± au 5/10. . . H très fort culot
Cheval	n° 1. . .	Ho pur

Si nous comparons les résultats donnés par cette étude de la toxicité et ceux de la recherche du pouvoir hémolytique, nous voyons de suite que le sérum de cheval, dont le pouvoir hémolytique est nul, possède une toxicité très faible à tel point qu'on pourrait la considérer comme négligeable. Les trois expérimentateurs tombent d'accord sur ce point-là.

En ce qui concerne le sérum d'âne, il y a un désaccord important entre Dumarest et Leclainche et Remond : d'après le résultat donné par l'étude du pouvoir hémolytique, nous sommes assez porté à nous ranger à l'avis du premier.

Le sérum de bœuf est très toxique ce qui est parfaite-

ment en rapport avec son pouvoir hémolytique ; il en est de même pour le chien.

Le mouton présente dans deux cas un sérum doué à la fois de propriétés toxiques et hémolytiques ; cette similitude entre l'hémolyse et la toxicité ne peut être constatée dans le troisième cas.

D'ailleurs il ne faut pas accorder au parallélisme que nous essayons d'établir une précision qu'il n'a pas. En effet il serait nécessaire pour cela de doser pour un même sérum d'une part le pouvoir hémolytique, d'autre part le pouvoir toxique. Cette précaution est absolument indispensable, car comme on peut le voir dans les tableaux précédents il y a des variations individuelles considérables. D'après Stern, un sérum peut présenter un pouvoir hémolytique six à sept fois supérieur à celui d'un autre sérum provenant de la même espèce et recueilli dans les mêmes conditions.

Un exemple évident de ce fait se trouve dans l'action hémolytique variable qu'exerce le sérum de cobaie sur les globules humains, très souvent nulle elle est, quelquefois modérée et rarement intense. C'est ce que les chiffres précédents permettent de constater également pour le mouton et le bœuf. Nous verrons par la suite que l'intensité du pouvoir hémolytique varie dans des proportions beaucoup moins étendues chez l'homme.

Stern range de la façon suivante les sérums hémolytiques vis-à-vis des globules de lapin : dans l'ordre décroissant on a sérum de chien, sérum de bœuf et sérum de mouton.

Les constatations précédentes permettent d'accorder

à l'hémolyse un rôle capital dans la production de phénomènes toxiques : ceux-ci seraient en rapport direct avec le pouvoir hémolytique. Une conclusion s'imposait immédiatement : il suffirait de rendre artificiellement un sérum hémolytique pour voir se développer des propriétés toxiques.

C'est ce que tendent a démontrer certains travaux, ceux de Strauss en particulier. Par les procédés habituels un animal, dont le sérum n'hémolyse pas naturelle ment les globules de lapin, est rendu anti-lapin et son sérum injecté à un lapin : tout ce passé comme on pouvait le prévoir : des accidents graves, voire même mortels se produisent.

Les relations existant entre les accidents toxiques et l'hémolyse pouvaient être démontrés d'une façon absolument inverse à celle qui a été adoptée jusqu'ici : au lieu donc d'injecter du sérum hémolytique naturel ou artificiel, il était administré à l'animal des globules que son plasma avait le pouvoir d'hémolyser.

Batelli, Gottlieb et Lefman, se sont surtout occupés de cette question. Ils ont démontré que seuls déterminaient des phénomènes d'intoxication les globules qui pouvaient être détruits par le sang de l'animal. C'est ainsi que ne sont toxiques pour le lapin que les globules rouges de porc, de chèvre, de rat, vis-à-vis desquels le sérum des lapins se montre hémolytique ; par contre le sérum de lapin ne détruisant pas les globules de chat et de bœuf, ceux-ci sont parfaitement supportés par le lapin.

Une autre expérience est encore à signaler :

Un lapin ne présente pas de troubles quand il reçoit pour la première ou la deuxième fois des globules de poule ; mais si l'on fait une nouvelle injection, apparaissent des phénomènes d'intoxication.

Ce fait est facilement explicable. Etant donné que dans le sang du lapin injecté s'est développé l'hémolysine contre les globules de poule, il n'est pas étonnant de voir ceux-ci détruits *in vivo* et cette destruction globulaire ne va pas sans déterminer des troubles très graves.

Ceux-ci seraient entièrement dûs pour Tarrasewitch et Schostni, pour Coca aux phénomènes de lyse et d'agglutination des hématies.

A côté de ces preuves biologiques on peut invoquer des preuves anatomo-pathologiques. En effet, Gaudeau dans sa thèse, insiste sur ce fait que le sérum hémolytique *in vitro* est plus toxique *in vivo* que le sérum neuf d'un animal de même espèce. Les lésions qu'il a signalées sont d'ailleurs absolument analogues à celles que nous avons trouvées à l'autopsie de lapins morts à la suite d'injection de sérum humain, c'est-à-dire extrêmement hémolytique. Ce sont l'hémoglobinurie, des hémorragies multiples, des infarctus, dans le foie des foyers de nécrose.

Ainsi des arguments d'ordre divers peuvent être invoqués pour voir une parenté entre la toxicité et l'hémolyse.

CHAPITRE III

ESSAI DE DISSOCIATION DE L'HÉMOLYSE ET DE LA TOXICITÉ

Dans ce qui précède, les analogies ont pu être constatées nombreuses entre la toxicité et l'hémolyse. Pour approfondir les rapports qui existent entre ces deux propriétés du sérum sanguin, il est nécessaire d'essayer de dissocier les pouvoirs toxique et hémolytique, afin de mieux apprécier l'un et l'autre.

Pour cela différents moyens peuvent être employés.

Un premier consiste à ne pas mettre le sérum en contact avec les globules rouges qu'il détruit. C'est donc rechercher la toxicité du sérum en l'introduisant dans l'organisme par une autre voie que les veines. Un seul procédé s'offrait : l'injection intra-péritonéale. On ne pouvait en effet songer à porter le sérum au sein même des organes, car il s'agirait alors d'une toxicité locale et non générale. Le tissu cellulaire sous-cutané ne permettait pas une diffusion assez rapide du toxique pour être employé. Ces considérations nous conduisent donc

à étudier la *toxicité péritonéale* et à voir si elle ne s'accompagne pas de réactions sanguines.

La seconde manière est de prendre un animal dont les hématies sont peu altérées par le sérum humain ; le plus convenable est le chat — ce qui amène à examiner la *toxicité chez le chat.*

La troisième façon serait de trouver un sérum humain non hémolytique vis-à-vis des globules de lapin ; on séparerait ainsi nettement les deux propriétés globulicide et toxique pour un même animal.

Pour obtenir un tel sérum, il fallait d'abord voir si ce sérum n'existait pas normalement, de là *l'évaluation du pouvoir hémolytique de différents sérums humains* Il fallait ensuite supprimer artificiellement l'hémolysine naturelle, *de là un essai de suppression de l'hémolysine naturelle humaine.*

TOXICITÉ PÉRITONEALE

C'est dans le but de vouloir juger de la toxicité en se mettant à l'abri des destructions globulaires que certains auteurs, Leclainche et Remond, Carré et Vallé, Cawadias ont proposé les injections péritonéales du sérum humain au cobaye. Ont-ils eu des résultats plus constants par cette méthode que par la méthode intraveineuse en ce qui concerne la toxicité ? Ont-ils évité les réactions sanguines? Telles sont les questions auxquelles nous essaierons de répondre.

Auparavant nous fixerons quelques points de la technique que nous avons adoptée : les précautions prises par Cawadias nous paraissent absolument justifiées et elles ont été celles que nous avons observées. Le sang était prélevé aseptiquement au pli du coude avec une grosse aiguille et recueilli dans un ballon stérile. Le sérum était injecté au cobaye vingt-quatre heures après.

Avant de consigner les résultats il est instructif de rappeler ceux que Cawadias a obtenus : il a noté d'une façon constante une augmentation de la toxicité dans les néphrites ; il trouve en moyenne que 30 à 40 centimètres cubes de sérum suffisent pour tuer un cobaye,

dont le poids varie entre 350 et 500 grammes. Il faudrait d'après cet auteur, beaucoup plus pour déterminer la mort avec du sérum normal puisqu'il donne comme chiffres 55 à 70 centimètres cubes. Il y aurait donc une différence très nette.

Sujets normaux

Cobaye 54. — P : 340 grammes.

Injection dans le péritoine de 17 centimètres cubes de sérum d'un sujet normal (jeune fille âgée de 19 ans sans maladies antérieures qui a eu une très légère angine dont elle était déjà presque guérie à l'entrée dans le service.)

Le sérum était vieux de 24 heures.

Mort cinq heures vingt minutes après l'injection.

Cobaye 55. — P : 580 grammes.

Injection dans le péritoine de 30 centimètres cubes d'un sérum âgé de 24 heures et provenant d'un individu normal.

Mort quatre heures après l'injection.

Cobaye 51. — P : 505 grammes.

Injection dans le péritoine de 30 centimètres cubes d'un sérum âgé de 24 heures et provenant d'un individu normal.

Survie.

Cobaye 21.

Reçoit dans la cavité péritonéale 20 centimètres cubes du sérum d'un sujet normal.

Mort cinq heures après.

Cobaye 48. — P : 230 grammes.

Reçoit dans le péritoine 14 centimètres cubes d'un sérum aseptique vieux de 24 heures, provenant d'un sujet normal.

Mort 5 heures après l'injection.

Sujets malades

Cobaye 28.

Reçoit dans la cavité péritonéale 15 centimètres cubes d'un sérum aseptique provenant d'un sujet atteint de pleurésie et vieux de 24 heures.

Trouvé mort dans sa cage le matin.

Cobaye 44. — P : 370 grammes.

Reçoit dans le péritoine 15 centimètres cubes d'un sérum aseptique.

Vieux de. . . . . 24 heures.

provenant d'un. . . . . sujet urémique.

L'animal a été injecté le soir vers 8 heures et est mort dans la nuit.

Cobaye 46. — P : 435 grammes.

A midi. Reçoit dans le péritoine 17 centimètres cubes d'un sérum aseptique.

Vieux de. . . . . 24 heures.

provenant d'un . . . . . sujet épileptique.

Ce dernier a présenté une crise quarante-huit heures avant la prise du sang.

A 5 heures l'animal succombe.

Tous ces animaux succombent avec les mêmes symptômes ; l'animal perd sa vivacité habituelle et se laisse prendre facilement, il réagit lentement aux excitations,

se tient blotti dans un coin, se roule en boule et son poil est hérissé. La respiration devient haletante. Mis sur le dos l'animal y reste et ne tarde pas à succomber.

Il nous est donc impossible d'adopter les conclusions de Cawadias et de considérer comme plus nocif le sérum pathologique. C'est avec intention que nous avons surtout injecté des sérums normaux; en effet ceux-ci pour une dose égale, faisant succomber le cobaye aussi rapidement que les sérums d'urémiques, il était inutile d'injecter ces derniers.

Nous allons maintenant voir s'il n'y a pas de modifications sanguines à la suite d'injection de sérum dans le péritoine.

Gruber, et après lui Giuseppe-Bellei et Levaditi, ont fait une expérience très intéressante.

« Si l'on injecte dans la cavité péritonéale du cobaye une quantité donnée de sérum hémolytique capable de dissoudre les hématies de cette espèce animale, en ayant soin d'inactiver préalablement ce sérum, on remarque que l'injection est rapidement suivie d'une anémie et d'une hémoglobinurie très prononcée.

« Gruber à qui l'on doit cette expérience admet que la sensibilisatrice introduite dans le péritoine, une fois résorbée dans le torrent circulatoire, est réactivée par la cytase supposée libre dans le plasma ; elle agit alors sur les hématies du cobaye pour en provoquer la dissolution. D'où l'anémie et l'hémoglobinurie constatées. »

Il était intéressant de voir si l'hémolysine naturelle que contient le sérum humain, vis-à-vis des globules de cobaye n'agissait pas de la façon indiquée plus haut-

Pour s'en rendre compte on procède de la façon suivante. Avant d'injecter, on prélève une goutte de sang par ponction du cœur et on numère les globules rouges ; puis on renouvèle cette manœuvre un temps variable après l'injection.

Dans une première catégorie d'expériences, ce temps était de trois à quatre et cinq heures ; dans une deuxième catégorie vingt-quatre heures.

Étant donné le traumatisme que nous infligions à chaque animal en expérience par la ponction du cœur, on devait s'assurer qu'il n'y avait pas là de quoi suffire à provoquer une modification dans le nombre des globules ; il était bien peu probable que les choses se produisissent de telle façon, mais la preuve en devait être donnée.

C'est pourquoi nous avons pris quatre cobayes et sans leur injecter de sérum, nous leur avons fait deux ponctions au cœur et après chaque ponction une numération.

Cobaye 51.

1° Ponction à 2 h. 30 G. R. 2.860.000

2° — à 4 h. G. R. 2.880.000

Cobaye 52.

1° Ponction à 8 h. 30 G. R. 3.040.000

2° — à 4. h. soir G. R. 3.200.000

Cobaye 57.

1° Ponction à midi G. R. 3.620.000

2° — à 5 h. 30 G. R. 2.160.000

Cobaye 52.

1° Ponction à midi G. R. 4.260.000

2° — à 5 h. 30 G. R. 4.240.000

Sauf le cobaye 57 qui peut-être à cause d'une faute de technique a présenté une grosse diminution d'hématies, les autres ont conservé intact leur chiffre de globules rouges. Il nous paraît donc assez justifié d'employer la ponction du cœur comme moyen d'investigation.

Première catégorie.

Cobaye 24.

16 novembre G. R. 4.380.000

Injection dans le péritoine de sérum normal vieux de 24 heures

17 novembre G. R. 3.440.000

21 novembre G. R. 3.280.000

Cobaye 25.

11 novembre G. R. 3.960.000

Injection intra-péritonéale de 15 cent c. de sérum provenant d'un sujet artério-scléreux vieux de 24 heures.

12 novembre G. R. 3.180.000

13 novembre G. R. 3.040.000

17 novembre G. R. 3.960.000

Cobaye 26.

10 novembre G. R. 3.400.000

Injection intra-péritonéale de 15 cent. c. de sérum provenant d'un sujet atteint de pleurésie.

11 novembre G. R. 3.120.000

12 novembre Nouvelle injection intra-péritonéale de . 15 cent. c.

13 novembre G. R. 2.980.000

Cobaye 27.

11 novembre G. R. 3.440.000

Reçoit dans le péritoine 15 cent. c. de sérum d'un sujet artério-scléreux vieux de 24 heures.

12 novembre G. R 3.020.000

Nouvelle injection intra-péritonéale de 15 cent. c. de sérum

13 novembre G. R. 2.330.000

17 novembre G. R. 4.040.000

Cobaye 38. — P : 270 grammes.

21 novembre G. R. 3.760.000

Injection de 12 cent. c. de sérum vieux de 4 jours.

22 novembre G. R. 3.160.000

Cobaye 39. — P : 445 grammes.

21 novembre G. R. 3.480.000

Injection de 20 cent. c. dans le péritoine de sérum vieux de 4 jours.

22 novembre G. R 3.260.000

Injection de 22 cent. c. dans le péritoine de sérum vieux de 4 jours.

23 novembre G. R. 3.780.000

Cobaye 35. — P : 390 grammes.

G. R. 4.320.000

Reçoit 15 cent. c. de sérum intra-péritonéal.

G. R. 3.920.000

Deuxième catégorie.

Numération quelques heures après l'injection.

Cobaye 12.

Reçoit 20 cent. c. de sérum normal.

G. R. avant 4.400.000

G. R. après 5.000.000

L'animal est gêné et il meurt au bout d'une heure.

Cobaye 15. — P : 350 grammes.

Reçoit 20 cent. c. de sérum normal vieux de 24 heures.

G. R. avant 4.900.000

G. R. après 5.340.000

Mort dans la soirée.

Cobaye 35. — P : 510 grammes.

Reçoit 18 cent. c. de sérum vieux de 24 heures.

G. R. avant 3.300.000

G. R. après 4.500.000

Mort, l'animal a été sacrifié car il allait mourir.

Cobaye 32. — P : 590 grammes.

Reçoit 13 cent. c. de sérum urémique vieux de 24 heures.

G. R. avant 3.520.000

G. R. après 4.720.000

Mort, deux heures après. Prise de sang à la région cervicale car l'animal se mourait.

Cobaye 37. — P : 350 grammes.

Reçoit 20 cent. c. de sérum normal vieux de 48 heures.

G. R. avant 3.660.000

G. R. après. 4.500.000

Mort après deux ponctions cardiaques.

Cobaye 36. — P : 390 grammes.

Reçoit dans le péritoine 15 cent. c. de sérum normal vieux de 42 heures.

G. R. avant 3.440.000

G. R. après 5.000.000

Mort, animal sacrifié car il était mourant.

Cobaye 47. — P : 410 grammes.

G. R. 3.840.000

Injection intra-péritonéale de 17 cent. c. de sérum urémique à midi. L'animal présente un ventre ballonné quelques temps après l'injection, il a le poil hérissé, il est roulé en boule.

A 5 heures du soir une nouvelle numération révèle.

G. R 4.520.000

Cobaye 42. — P : 405 grammes.

G. R. 3.580.000

Injection intra-péritonéale de 12 cent. c. de sérum de diabétique à 2 heures.

G. R. . . . . 4.840.000 à 5 h.

Cobaye 45. — P : 460 grammes.

G. R. 3.400.000

Midi 40 : Injection intra-péritonéale de 15 cent. c. de sérum vieux de 48 heures et provenant d'une malade présentant une très grosse quantité d'albuminurie avec une forte dyspnée ; expliquée par la présence d'un épanchement pleural.

4 h. 40. G. R. 4.420.000

24 h. après. G. R. 3.280.000

Cobaye 49. — P : 410 grammes.

G. R. 3.800.000

A 2 heures de l'après-midi injection de 17 cent. c. d'un sérum vieux de 24 heures, provenant d'un sujet normal.

A 5 h. G. R. 4.160.000

Cobaye 53. — P : 430 grammes.

G. R. 3.880.000

A 10 heures reçoit dans le péritoine 11 cent. c. d'un sérum âgé de 24 heures provenant d'un sujet normal.

A 4 h. 30 G. R. 5.220.000

Une numération faite sur le sang périphérique donne le même résultat.

Donc, ainsi que le faisait prévoir l'expérience de Gruber, le sang ne reste pas sans réagir à l'injection intrapéritonéale et il le fait d'une façon extrêmement marquée. En revanche, le mode de réaction est tout à fait inattendu, car rien ne pouvait faire prévoir les trois phases par lesquelles passe la formule sanguine, la phase d'hyperglobulie atteignant d'ailleurs un degré très élevé, beaucoup plus élevé que celui de l'hypoglobulie.

Nous nous contentons de signaler le fait sans essayer de lui donner une explication quelconque ; mais en insistant sur la constance avec laquelle il s'est produit.

TOXICITÉ CHEZ LE CHAT

Les relations qui unissent la toxicité et le pouvoir globulicide ont cependant contre elles une expérience faite par MM. Camus et Gley.

Ces auteurs montrent d'abord que le hérisson dont les hématies sont très résistantes au sérum d'anguille, est moins sensible à ce sérum que le lapin dont les hématies sont vite détruites par le sérum d'anguille.

Ils prouvent ensuite que le sérum d'anguille a une action très faible sur les globules de la marmotte, il faut des dilutions de 1/50 à 1/20 pour que dans des solutions de chlorure de sodium isotoniques, l'hémoglobine des globules de marmotte diffuse légèrement au bout de quinze ou vingt heures.

Malgré ces constatations, la marmotte est très sensible au sérum d'anguille et meurt avec des doses non mortelles pour le lapin. Ce serait donc comme le dit M. Delezenne, un bel exemple de dissociation du pouvoir toxique et globulicide.

Nous nous permettrons cependant une critique à l'égard de ces expériences, c'est l'absence de numérations globulaires. Pour faire une démonstration complète elles eussent été nécessaires. Il se peut que l'absence

d'hémolyse *in vitro* n'entraîne pas l'absence d'hémolyse *in vivo*. *A priori* cependant, le fait est peu probable.

Afin d'approfondir cette question, en ce qui concerne le sérum humain, il fallait trouver un animal, dont les globules ne soient pas ou à peine altérés par le sérum humain et voir comment il se comporterait après une injection de sérum : l'animal de laboratoire qui remplit ces conditions est le chat. Nicolau a insisté sur cette propriété. Nous avons donc fait une série d'expériences que nous rapportons ici et dans lesquelles l'injection fut poussée dans la veine jugulaire. Elles ont pour but de suivre parallèlement *in vivo* et *in vitro* l'action du sérum humain sur les globules de chat. C'est pourquoi avant d'injecter l'animal, on prélève une certaine quantité de globules, qui une fois lavés sont mis en contact avec le sérum.

Expérience 1

16 décembre. — Chat 1. — 780 grammes. G. R. : 4.300,000.

Reçoit dans le péritoine 6 centigr. de chloralose.

a) Sérum humain et globules du chat 1 : Ho.

b) A 4 h. 15 injection dans la veine jugulaire du sérum ainsi dosé.

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de . . . . . 24 heures
à la dose de . . . . . 75 cent. c.
pendant. . . . . 5 minutes

4 h. 35. — G. R. : 2.880,000.

Défécation. Respiration lente et irrégulière.

5 h. 5. — Mort.

Autopsie. — Les organes ne présentent rien d'anormal, il n'y a pas d'hémoglobinurie.

Examen histologique. — *Reins.* — Il n'y a pas d'hémoglobine dans les tubes.

La rate n'est pas hémorragique.

Expérience 2

28 décembre. — Chat 2 : 1.010 grammes. G. R. : 4.820,000.

10 centigrammes de chloralose dans le péritoine.

a) Sérum humain et globules du chat 2 : Ho.

b) 5 heures. Injection dans la veine jugulaire du sérum ainsi dosé.

provenant	d'un sujet syphilitique.
âgé de	24 heures
à la dose de.	35 cent. c.
pendant	2 minutes

5 h. 45. — G. R. : 5.500,000.

Miction, défécation, respiration saccadée.

8 h. 45. — R. : 5 à la minute.

29 décembre. — L'animal vit toujours mais est couché sur le côté. Il présente des mouvements convulsifs de la tête et des pattes, il pousse quelques cris quand on le soulève.

R. : 24 régulière.

Selles glaireuses, sanguinolentes, dysentériques. Réactions toujours assez vives.

30 décembre. — Mort entre minuit et six heures du matin.

Autopsie. — Pas d'altérations viscérales nettes, les organes ne sont pas congestionnés, pas d'hémoglobinurie.

Examen histologique. — L'aspect du rein et de la rate est analogue à celui qu'ils avaient dans l'expérience précédente.

Expérience 3

28 décembre. — Chat 3. — P : 970 grammes. G. R. : 5.060,000.

Injection intra-péritonéale de 7 centigr. de chloralose.

5 h. 30. — Injection dans la jugulaire du sérum qui a servi pour le chat 2.

6 h. 30. — G. R. : 5.440,000.

29 décembre. — Respiration saccadée, irrégulière. Néanmoins l'animal fait quelques efforts pour se lever, il parvient à se mettre sur ses quatre pattes, mais ne peut s'y maintenir et roule sur le sol après avoir fait quelques pas. Il a fait la même tentative à plusieurs reprises.

30 décembre. — Mort entre minuit et demi et six heures.

Autopsie. — Pas d'hémoglobinurie.

Les organes ne sont pas congestionnés.

Examen histologique analogue au précédent.

Expérience 4

Chat 4 : 1.000 grammes. G. R. : 6.420,000.

A reçu 10 centigr. de chloralose.

a) Sérum humain et globules du chat 4 : H $\pm$.

b) Injection dans la veine jugulaire du sérum ainsi dosé :

provenant	d'un sujet emphysemateux.
âgé de.	24 heures
à la dose de.	50 cent. c.
pendant	5 minutes

2 heures après G. R. : 6.560,000.

L'animal n'a pas déféqué, respiration très lente.

A 5 h. 1/2, pouls : 96, à 7 heures, G. R. : 4.550,000.

A 10 heures l'animal est comme une masse inerte, R. : 4 par minute. Pouls : 129.

10 h. 30, G. R. : 5.660,000, 24 heures après mort entre minuit et 1 heure du matin.

Autopsie. — Organes normaux, pas d'hémoglobinurie dans la vessie.

Examen histologique. — *Reins.* — La lumière des tubes urinifères est libre. — *Rate.* Elle paraît légèrement congestionnée.

Expérience 5

Chat 5 : 1.100 grammes. G. R. : 6.460,000.

Reçoit 10 centigr. de chloralose.

A 12 h. 30, injection dans la veine jugulaire, du sérum qui a servi à l'injection précédente, la dose est ici de 25 cent. c.

G. R. : 5.210,000, l'animal présente une réflectivité exagérée.

5 h. 30, P. : 162, à 8 heures, G. R. : 5.140,000.

L'animal n'est pas affalé.

A 10 heures, mêmes symptômes, P. : 130 à 150.

10 h. 45. G. R. : 4.960,000.

24 heures après, l'animal paraît à peu près rétabli.

Expérience 6

Chat 6 P. : 970, a reçu 10 centigr. de chloralose dans le péritoine.

G. R. : 5.990,000.

a) Sérum humain et globules du chat 6 : H ±.

b) A 3 heures, injection dans la veine jugulaire du sérum ainsi dosé.

provenant . . . . . d'un sujet comateux.
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 25 cent. c.
pendant . . . . . 5 minutes

A 5 h. 30, P. : 93, à 7 h. 30, G. R. : 2.560,000.

10 h. 45, G. R. : 4.540,000, 11 h. 45, animal réveillé, mais il ne se tient pas encore sur ses pattes et est couché sur le flanc.

24 heures après l'animal est rétabli.

Expérience 7

Chat 7. — P. : 990 grammes. Chloralose intra-péritonéal 10 cent. c.

G. R. : 4.720,000.

a) Sérum humain et globules du chat 7 : H ±. Ce sérum est le même qui a servi au chat 6.

b) Injection à 3 h. 40 du sérum ainsi dosé.

La quantité injectée est ici de 40 cent. c.

A 5 h. 1/2, P. : 93, à 7 heures, G. R. : 4.260,000. Défécation.

A 10 heures, l'animal est inerte, P. : 120, R. : 2.

G. R. 3.650,000.

24 heures après, mort entre minuit et 8 heures.

Autopsie. — Pas d'hémoglobinurie dans la vessie.

Les reins et la rate ont leur aspect normal.

Examen histologique — La rate offre un certain degré de congestion. Les reins présentent des tubes dont la lumière n'est pas obstruée par l'hémoglobine.

Expérience 9

Chat 9. — P : 740.

Injection de 7 centigrammes de chloralose dans le péritoine.

a) Sérum humain + glob. du chat 9 : H + complète. Au bout de dix minutes, au bain-marie.

Sérum humain + glob. chat 9 + sér. du chat 9 ; H + au bout de quarante-cinq minutes.

b) Injection dans la veine jugulaire du sérum ainsi dosé :

provenant.	d'un sujet normal
âgé de	36 heures
à la dose de	18 cent. c.
pendant	2 minutes

La mort survient pendant l'injection. On trouve à l'autopsie, dans la veine jugulaire et dans l'oreille droite, un long caillot.

L'examen histologique de la rate et des reins est négatif, le parenchyme splénique n'est même pas congestionné.

Expérience 10

Chat 10. — P : 1.090. — G. R. : 4.680.000.

Injection de 10 centigrammes de chloralose dans le péritoine.

a) Sérum humain + glob. du chat 10 : H au début au bout de dix minutes. H + totale au bout d'une demi-heure.

Sérum humain + glob. du chat 10 + sér. du chat 10 : Ho au bout de trois heures d'étuve. Ce sérum est le même qui a servi pour le chat 9.

b) A 12 h. 45, injection dans la veine jugulaire du sérum ainsi dosé.

La dose administrée est de 25 cent. c.

A 3 h. 1/2. — G. R. : 3.880.000.

P : 150. R : 26.

L'animal réagit quand on frappe sur le sol; le lendemain il se porte très bien.

Expérience 11

Chat 11. — P : 1.040 grammes. G. R. : 4.100.000.

Injection de 10 centigrammes de chloralose dans le péritoine.

a) Sérum humain + glob. du chat 11 : Ho à différentes dilution.

b) Injection à 1 h. 15 dans la veine jugulaire du sérum précédent.

provenant . . . . . d'un sujet normal
âgé de. . . . . 24 heures
pendant . . . . . 2 minutes
à la dose de. . . . . 25 cent. c.

A 5 heures. — P : 120. G. R. : 3.860.000.

A 9 heures. — P : 180. Mouvements reflexes spontanés et provoqués.

Le lendemain l'animal vit et est très alerte.

Expérience 12

Chat 12. — P : 1.075 gr. G. R. : 4.080.000.

a) Sérum humain + glob. du chat 12 ; Ho. Ce sérum est le même qui a servi au chat 11.

b) A 2 heures, injection dans la veine jugulaire du sérum ainsi dosé. Par suite d'incidents opératoires, toutes les grandes voies de la circulation veineuse de la région cervicale ont été coupées, l'animal a perdu du sang en quantité appréciable.

Après l'intervention, P : 84.

A 4 h. 1/2. — P : 76. A 8 heures, P : 92. Respiration irrégulière. G. R. : 3.860.000.

A 7 heures. — P : 112.

A 9 h. 30. — P : 120.

A 11 heures. — P : 156. Respiration régulière, quelques petits mouvements reflexes.

Meurt le lendemain.

Autopsie. — Les organes sont normaux.

Examen histologique. — *Reins :* il n'y a pas d'hémoglobine dans les tubes.

Rate. — Son aspect est absolument normal, il n'y a même pas de congestion.

Expérience 13

Chat 13.— P : 2.750. — G. R. : 6.060.000. 25 centigrammes de chloralose.

a) Sérum et globules du chat 13.

H + en sérum pur au bout de dix minutes.

H + en sérum dilué au 2/10 au bout de trois heures.

Ho en sérum dilué au 1/10 au bout de trois heures.

b) Injection du sérum ainsi dosé :

provenant d'un	sujet albuminurique
âgé de	24 heures
à la dose de	63 cent. c.
pendant	5 minutes

Mort cinq heures après l'injection.

A ce moment G. R. : 5.650.000.

Autopsie. — Les reins sont extrêmement congestionnés mais il n'y a pas d'urine hémoglobinurique dans la vessie.

Examen histologique.— *Reins* : Dilatation des capillaires qui sont gorgés du sang mais celui-ci ne se montre pas dans les tubes. En un point amas de cellules embryonnaires : petit abcès.

Expérience 14

Chat 14. — P : 935. — G. R. : 5.460.000.

9 centigrammes de chloralose.

a) Sérum humain et globules du chat 14. Ce sérum est le même qui a servi au chat 13.

H + en sérum pur au bout de dix minutes.

H + en sérum dilué au 2/10 au bout de trois heures.

Ho en sérum dilué au 1/10 au bout de trois heures.

b) Injection du sérum ainsi dosé. La dose reçue par l'animal est de 30 centimètres cubes.

Cinq heures après G. R. : 3.540.000.

Survit à l'injection.

Expérience 16

Chat 16. — P : 1.040 grammes. — G. R. : 4.820.000.

10 centigrammes de chloralose.

a) Sérum humain et globules du chat 16.

Au bout d'un demi-heure d'étuve :

H + au 6/10. Ho au 4/10.

Au bout de trois heures d'étuve :

H + au 2/10. Ho au 1/10.

b) Injection du sérum ainsi dosé et

provenant d'un. . . . . sujet normal
âgé de. . . . . 24 heures
à la dose de. . . . . 30 cent. c.
pendant . . . . . 3 minutes

Trois heures après G. R.: 5.460.000.

Cœur très difficilement comptable. P : 135.

L'animal défèque à plusieurs reprises, les selles sont abondantes et liquides.

Quatre heures après G. R. : 5.060.000.

Sept heures après G. R. : 5.000.000. — P : 172.

Le matin l'animal trotte dans le laboratoire.

Expérience 17

Chat 17. — P : 965. — G. R. : 4.500.000.

9 centigrammes de chloralose.

a) Sérum humain et globules du chat 17.

Au bout de trois heures d'étuve :

A partir de la dilution au 2/10, il existe dans chaque tube une teinte franchement rosé du liquide surnageant mais il y a un fort culot, même en sérum pur.

b) Injection du sérum ainsi dosé et :

provenant. . . . . d'un sujet épileptique
âgé . . . . . de 18 heures
à la dose de . . . . . 50 cent. c.
pendant . . . . . 3 minutes

Après l'injection P : 148. — R. : 24. — G. R. : 5.240.000.

Selles très liquides et abondantes.

Cinq heures après G. R. : 4.020.000.

Mort.

Autopsie. — Pas d'hémoglobinurie.

Expérience 18

Chat 18. — P : 930. — G. R. : 4.920.000.

9 centigrammes de chloralose.

a) Sérum et globules du chat 18.

Au bout d'une demi-heure d'étuve :

H + au 6/100.

b) Injection du sérum ainsi dosé et

provenant.	d'un hémiplégique
âgé	de 18 heures
à la dose de :	30 cent. c.
pendant.	4 minutes

Cinq heures après. Défécation. P : 120. — G. R. : 5.440.000.

Sept heures après. G. R. : 5.520.000.

Vingt-quatre heures après l'animal vit, il court dans le laboratoire.

Chez le chat les phénomènes consécutifs à l'injection de sérum, consistent donc en pauses en irrégularités respiratoires et en ralentissement du cœur. Il existe à peu près constamment une miction et une défécation. La mort peut être annoncée par l'examen du cœur qui en cas d'issue fatale, bat de plus en plus lentement.

Dans les recherches précédentes, un premier fait a de suite attiré notre attention, c'est le chiffre des globules de chat par millimètre cube. Alors que les classi-

ques l'évaluent à 9.000.000 et même à 10.000.000 nous le voyons osciller entre 5.500.000 et 6.500.000.

De plus, il est inexact de considérer les globules de chat comme n'étant jamais détruits par le sérum humain : ce fait peut s'observer mais il n'est pas rare de voir se produire plus ou moins rapidement la diffusion de l'hémoglobine dans un mélange (globules de chat, sérum humain).

Le sérum manifeste son pouvoir globulicide à des dilutions variables : la plus forte dépasse rarement 1/10. Le chat 18 constitue une infraction à cette règle.

La destruction des globules de chat par le sérum humain est donc beaucoup moins forte que celle qu'il exerce vis-à-vis des globules de lapin. La toxicité est également beaucoup plus faible.

Un lapin présentant un poids correspondant à celui des chats 5 et 6 et recevant en 2 minutes la dose de 25 centimètres cubes serait mort instantanément entre les mains de l'opérateur.

La dose mortelle pour le chat peut être déterminée d'une façon assez précise, elle oscille en effet autour de 30 centimètres cubes par kilogramme.

Nous considérons comme accidentelles la mort subite du chat 9 et celle du chat 12. Cependant il est vrai qu'il a suffi au chat 13 de 22 centimètres cubes de sérum par kilogramme pour succomber quatre ou cinq heures après l'injection : peut-être faut-il invoquer l'âge de l'animal ? Il s'agissait d'une vieille chatte moins résistante que les chats jeunes qui ont servi dans tous les autres essais.

Après ces remarques on peut se demander quels sont les rapports de la toxicité et de l'hémolyse chez le chat. Ils nous apparaissent très complexes ; à première vue les deux propriétés du sérum humain paraissent varier dans le même sens : le pouvoir hémolytique plus faible pour les globules de chat que pour les globules de lapin correspond à une toxicité moindre pour le chat que pour le lapin.

Et cependant la destruction globulaire se montre extrêmement capricieuse : certains animaux, survivant parfaitement à une forte destruction globulaire, (voir les chats V et VI) il est difficile de l'incriminer pour expliquer la mort d'autres animaux.

De plus les phénomènes hémolytiques ne sont pas appréciables histologiquement, car les organes du chat ne sont nullement infiltrés comme ceux du lapin par l'hémoglobine mise en liberté. Une petite réserve doit être faite pour la rate qui est, en certains cas, assez congestionnée.

Une autre contradiction nous a surpris : les numérations globulaires ne correspondent guère à ce que pouvait faire prévoir la recherche du pouvoir globulicide *in vitro*.

Ce fait a pu être constaté a plusieurs reprises, mais il a surtout été net dans l'expérience 18 ; malgré une hémolyse débutant dans un sérum dilué au 4/100, l'animal survit, et ne présente pas de diminution dans le nombre des hématies.

Il y a même une augmentation ; celle-ci a été constatée chez cet animal à deux reprises : faut-il rapprocher

cet accroissement du nombre des globules après l'injection d'une substance hémolysante *in vitro* de ce que nous avons signalé chez le cobaye à la suite d'injections péritonéales.

Devant toutes ces données un peu troublantes, il est bien difficile d'énoncer une conclusion ferme. Néanmoins il nous semble bien que chez le chat, la toxicité et l'hémolyse ne se confondent pas et sont distinctes l'une de l'autre.

ÉVALUATION DU POUVOIR HÉMOLYTIQUE DE DIFFÉRENTS SÉRUMS HUMAINS

Sa durée

Existe-t-il des sérums humains dépourvus de propriétés hémolytiques vis-à-vis des globules de lapin, s'en trouve-t-il qui n'exerce aucune action destructive sur ces éléments ?

Le sérum de l'homme peut-il présenter d'un individu à l'autre, ou bien, sous des influences diverses, morbides en particulier, des transformations dans sa constitution qui peuvent faire disparaître ou atténuer dans des proportions considérables une de ses propriétés essentielles.

C'est ce que nous allons examiner maintenant, en dosant dans un certain nombre de sérums normaux ou pathologiques, le pouvoir hémolytique.

Nous nous sommes également préoccupés de voir le temps pendant lequel ce pouvoir persistait. Des recherches antérieures avaient d'ailleurs déjà été faites par Camus et Pagniez à ce sujet. Plus récemment, Gaudeau a également appelé l'attention sur ce point. Les résultats, auxquels sont arrivés ces différents auteurs, se rapprochent beaucoup des nôtres.

Tous les dosages sont faits avec la pipette de Levaditi ; on obtient ainsi des renseignements plus précis qu'avec le compte-gouttes :

Les résultats sont enregistrés dans le tableau ci-contre :

Tubes	Sérum humain	Eau salée		Résultats
1	0 cent. c. 2	0 cent. c. 8	Glob. Et	
2	0 — 4	0 — 6	de lapin bain-	
3	0 — 6	0 — 4	solution marie	
4	0 — 8	0 — 2	à 37°	
5	1 —	0	5 °/₀	

Comme on le voit, l'action de chaque sérum était envisagée à des dilutions successives :

Sujets normaux.

1. (Pet.). — Prise de sang le 19 mai.

20 mai. . . . H. au 5/100

27 mai. . . . H. au 5/100

2. (Gui.). — Malade soignée pour un traumatisme du pied.

Prise de sang le 17 mai. Sérum lactescent.

18 mai. . . . H ± au 3/100. . . . H. au 5/100

27 mai. . . . H. au 1/10

3. (Thib.). — Prise de sang le 15 mai.

16 mai. . . . H ± au 6/100. . (V. lapin 37 P. 71)

27 mai. . . . H ± au 5/10 . . H. au 8/10

4. (Alb.). — Rupture de varice dans le mollet.

Prise de sang le 13 mai.

14 mai. . . . H ± au 4/100. . . . H. au 5/100

27 mai. . . . H ± au 5/10 . . . . H. au 8/10

(V. Lapin 36 P. 71)

5. (Lout). — Prise de sang le 24 mai.

25 mai. . . . H. au 8/100 . . (V. lapin 43 P.26)

6. (Jot.). — Prise de sang, 4 mai.

5 mai . . . . H. au 6/100

7. (Buv.). — Arthralgie.

18 avril . . . H. au 6/100. . (V. lapin 48 P. 42)

25 avril . . . H. au 6/100. . . (V. lapin 47 P. 41)

8. (Boc.). — Prise de sang le 4 avril.

7 avril . . . H ± au 3/100 . . . H. au 4/100

12 avril . . . H ± au 5/100 . . . H. au 6/100

22 avril . . . H. au 6/100

Maladie des reins.

1. (Yv.). — Néphrite subaiguë (bruit de galop, hypertension artérielle. T. A. 12.25. Œdème périphérique. Forte albuminurie.

Prise de sang le 10 avril.

12 avril . . . H ± au 2/100. . . H. au 3/100

18 avril . . . H ± au 4/100. . . H. au 5/100

25 avril . . . H ± au 5/100. . . H. au 6/100

(V. lapin 23 P. 49).

2. (Pic.). — Néphrite subaiguë (anasarque et albumine variant de 5 à 7 grammes sans hypertension.

Prise de sang le 9 mai.

10 mai . . . . H ± au 4/100. . . H. au 5/100

17 mai . . . . H. au 1/7

27 mai . . . . H. pur

(V. lapin 35 P. 70 et lapin 40 P. 56)

3. (Bai). — Mal de Bright (albuminurie peu abondante, hypertension artérielle, trouble de la démarche et troubles mentaux.

Prise de sang le 6 mai.

7 mai . . . . H ± au 4/100. . . H. au 3/100

(V. lapin 32 P. 38).

4. (Floq.). — Entre dans le service en proie à une crise convulsive dont la nature est révélée par la présence d'une grosse albuminurie.

Prise de sang le 7 mai.

8 mai. . . . H. au 6/100

17 mai. . . . H. pur

(V. lapin 39 P. 27).

Maladies de cœur.

1. (Mad.). — Insuffisance mitrale et aortique.

Prise de sang le 21 mai.

22 mai . . . . H ± au 3/100 . . . H. au 4/100

25 mai . . . . H ± au 7/100 . . . H. au 1/100

(V. lapin 41 P. 25).

2. (Let.). — Insuffisance mitrale. Asystolie. Œdème. Foie cardiaque.

Prise de sang le 17 mai.

18 mai. — Sérum bilieux.

H ± au 3/100 . . . H. au 5/100

30 mai . . . . H ± au 3/10 . . . H. au 6/10

3. (Min.). — Insuffisance mitrale. Asystolie.

Prise de sang le 24 mai.

25 mai . . . . H ± au 3/100 . . . H. au 4/100

Maladies du foie.

1. (Man.). — Cirrhose Xanthélasma.

H. au 2/100 . . . . H. au 3/100

2. (Hub.). — Cirrhose avec splénomégalie, endocardite infectieuse terminale.

H. au 4/100 (V. lapin 42 P. 57, lapin 49 P. 73)

3. (Cou.). — Ictère grave chez un tuberculeux.

Prise de sang le 3 avril.

7 avril. . . . H ± au 2/100 . . . H. au 3/100

12 avril. . . . . H. au 5/100.

22 avril. . . . H. au 6/100 (V. lapin 22. P. 40).

4. (Du.). — Myocardite et sciatique.

Prise de sang le 10 avril.

12 avril. . . . H ± au 2/100 . . . H. au 3/100

18 avril. . . . H. au 2/100 . . (V. Lapin 2 P. 43).

25 avril. . . . H. au 6/100

Maladies diverses.

1. (Faiv.). — Septicémie de cause inconnue, en convalescence.

Prise de sang le 6 mai.

7 mai. . . . H. au 6/100. . (V. Lapin 37 P. 71).

2. (Fen.). — Rhumatismes annuels.

Prise de sang le 21 mai.

22 mai. . . . H ± au 2/100 . . . . 3/100

25 mai. . . . H ± au 4/100 . . . . H. au 5/100

(V. Lapin 44 P. 58).

3. (Mest.). — Dothiénentérie.

Prise de sang le 15 mai.

16 mai. . . . H ± au 3/100 . . . . H. au 4/100

4. (Fen.). — Congestion pulmonaire.

Prise de sang le 24 mai.

25 mai. . . . H ± au 3/100 . . . . H. au 4/100

5. (Gui.). — Pleurésie ancienne.

Prise de sang le 9 mai.

10 mai. . . . H ± au 3/100 . . . . H. au 4/100

17 mai. . . . H ± au 4/100 . . . . H. au 4/100

27 mai. . . . H. pur.

6. (Lef.). — Pneumonie avec phénomènes nerveux.

Prise de sang le 25 avril.

26 avril. . . . H ± au 3/100 . . . . H. au 4/100

27 avril. . . . H ± au 3/100 . . . . H. au 1/100

7. (Delb.). — Blennorragie.

Prise de sang le 25 avril.

26 avril. . . . H ± au 2/100 . . . . H. au 3/100

27 avril. . . . H ± au 2/100 . . . . H. au 4/100

8. (Brul.). — Prise de sang le 25 avril.

26 avril. . . . H ± au 2/100 . . . . H. au 3/100

27 avril. . . . H ± au 2/100

9. (Ram.). — Prise de sang le 6 avril.

7 avril. . . . H ± au 2/100 . . . . H. au 3/100

12 avril. . . . H ± au 2/100 . . . . H. au 3/100

18 avril. . . . H. au 6/100

10. (Fass.). — Delirium trémens.

Prise de sang le 15 avril.

18 avril. . . . H ± au 3/100. H. au 4/100

25 avril. . . . H. au 6/100

11. (Cout.). — Sciatique droite. Atrophie du quadriceps. Rachitisme.

Prise de sang le 20 avril.

21 avril . . . H ± au 2/13 . 4/100. . H. au 5/100

12. (Gort.). — Démence sénile.

Prise de sang le 20 avril.

21 avril. . . . H ± au 3 et 4/100. . . H. au 5/100

13. (Lam.). — Prise de sang le 6 avril.

7 avril. . . . H ± au 2/100 . . . . H. au 3/100

14. (Quer.). — Pleurésie gauche.

Prise de sang.

Avril. . . . H ± au 3/100. . . . H. au 4/100

15. (Moll.). — Coliques de plomb.

Prise de sang le 6 mai.

7 mai. . . . H ± au 2/100 . . . . H. au 3/100

9 mai. . . . H ± au 3/100. . . . H. au 4/100

16. (J.). — Adénie.

Prise de sang le 28 mars.

4 avril. . . . H ± au 2/100. . . . H. au 4/100

7 avril. . . . H ± au 2/100 . . . . H. au 4/100

12 et 18 avril. . . H. 5/100

22 avril. . . . H. au 6/100

17. (Dourn.). — Sénilité.

Prise de sang le 10 avril.

12 avril. . . . H. au 3/100

18 avril. . . . H. au 2/100

21 avril. . . . H. au 6/100

Nous voyons donc que d'une façon générale les pouvoirs hémolytiques des divers sérums humains sont à peu près équivalents et que, la destruction globulaire n'est jamais assez atténuée pour pouvoir devenir négligeable. C'est ce que le lecteur constate facilement s'il veut bien se reporter aux expériences pratiquées *in anima vili* et dans lesquelles l'injection a été faite avec des sérums dont le pouvoir hémolytique a été dosé.

Nous insistons particulièrement sur les lapins 41-42, 43-44, qui, injectés avec des sérums doués de propriétés globulicides, différentes et respectivement égales à 4/100, 4/100, 6/100 et 2/100, ont néanmoins succombé avec la même dose de sérum puisque l'on trouve comme sérotoxicité pour le lapin 41, 10 centimètres cubes; pour le lapin 42, 9 centimètres cubes ; pour le lapin 43, 10 centimètres cubes ; pour le lapin 44, 10 centimètres cubes. Il faut mentionner que dans ces essais, la vitesse d'injection et l'âge du sérum sont identiques.

Inversement envisageons 4 sérums dont le pouvoir hémolytique est identique et égal à 3/100. Ils sont injectés aux lapins 2, 22, 23, 32. Les effets produits furent cependant différents puisque sur les 4 animaux, 3 survécurent et le quatrième mourut.

Ainsi donc, ces deux séries d'expériences montrent que des différences de l'ordre des centièmes dans les pouvoirs hémolytiques n'entraînent pas de différences dans les pouvoirs toxiques.

Contrairement à ces faits qui sont de beaucoup les plus fréquents il faut rappeler les expériences concernant les lapins 37, 47, 48, 39 et 40. Elles démontrent

que, dans les cas rares, où le sérum humain présente un pouvoir hémolytique très atténué c'est-à-dire presque réduit à 0 vis-à-vis des globules de lapin, il y a diminution de son pouvoir toxique vis-à-vis du lapin.

Le lapin 37, V. P. 71, fut injecté une première fois avec un sérum qui donnait Ho au 6/100 ; non seulement il n'a manifesté aucune gêne pendant l'injection, mais il n'a pas, fait capital, présenté de destruction globulaire puisque le chiffre des globules est passé de 4.100.000 à 4.120.000.

Les lapins 47, V. P. 41 et 48, V. P. 42 se sont comportés d'une façon à peu près analogue ; ici la destruction globulaire fut plus marquée ainsi qu'en témoignent d'une part les numérations, et d'autre part les hémoglobinuries présentées par les animaux.

Le lapin 39, V. P. 27 a eu une attitude semblable.

Quant au lapin 40, V. P. 56, il est vrai qu'il a succombé à l'injection mais la quantité de sérum injectée fut considérable puisque la sérotoxicité fut égale à 22.

Ces deux derniers lapins reçurent du sérum d'un sujet présentant une très grosse albuminurie ; la diminution du pouvoir hémolytique dans cette affection a été déjà notée à plusieurs reprises. Faut-il voir une relation entre ce fait et la sérotoxicité faible, trouvée par L. Bernard au cours des néphrites ?

Enfin nous devons rapporter à cette occasion le phénomène signalé par Neisser et Dœring. Ils ont remarqué que le sérum des urémiques chauffé à 52° pendant une demi-heure annihile dans certaines proportions le pouvoir hémolytique de ce sérum frais. Cette action antihé-

molytique du sérum chauffé ne doit guère à notre avis intervenir dans la diminution des propriétés globulicides du sérum frais.

La plupart des chiffres donnés par les auteurs reconnaissent au sérum d'éclamptique une toxicité augmentée. Elle n'est pas en rapport avec une augmentation du pouvoir hémolytique. Cependant Leith Muray, pour fournir une explication, avait recherché les iso-hémolysines sans les trouver, mais il a pu mettre en évidence dans le tissu placentaire une hémolysine plus active que celle qui existe dans le placenta normal. D'ailleurs Mohr et Freund avaient déjà réussi à extraire du placenta au moyen d'éther une substance hémolytique en grande partie constituée par de l'oléate de soude.

Les dosages successifs faits sur un même sérum à des dates de plus en plus éloignées de la prise de sang montrent que le pouvoir hémolytique disparaît d'une façon très irrégulière suivant les sérums et cette remarque s'applique aussi bien au sujet malade qu'au sujet normal. D'une façon générale, on peut dire qu'au bout de quinze jours il n'y a plus d'activité globulicide; cette suppression est d'autant plus rapide que le sérum est conservé avec moins de soin, qu'il n'a pas été recueilli d'une façon rigoureusement aseptique, qu'il n'a pas été conservé à la la glacière, qu'il n'a pas été mis à l'abri de la lumière. Même en ayant recours à toutes ces précautions, un sérum s'altère assez rapidement. Ceci se manifeste par l'apparition d'un trouble léger, lequel ne tarde pas à devenir de plus en plus net, et bien-

tôt se forme dans le fond du tube un dépôt très abondant. A ce moment, le pouvoir hémolytique a déjà baissé d'une façon très appréciable. Il a disparu complètement lorsque se montre un début même léger de putréfaction, que l'on reconnaît à une odeur fade extrêmement désagréable.

Au début, avec Dumarest, nous avons insisté sur l'atténuation rapide du pouvoir toxique du sérum par le vieillissement ; vers le quatrième jour, on commence à s'apercevoir de ce fait.

D'après les résultats obtenus dans les recherches précédentes, le pouvoir hémolytique disparaîtrait beaucoup plus lentement. Il y a là une petite différence entre l'hémolyse et la toxicité que nous devons signaler en passant.

D'après ce qui précède, il est donc très difficile de trouver un sérum dont l'action globulicide soit nulle tout au moins chez l'homme adulte. L'âge a en effet une importance considérable sur l'existence des hémolysines, ainsi que le prouvent les recherches de Sachs, de Halbron et Landsteiner. Ces auteurs ont démontré que le sang de nouveau-né, de fœtus, chez les animaux tout au moins, est absolument sans action sur les globules rouges.

D'après Aeschengheim, le pouvoir hémolytique s'accroît pendant la vie extra-utérine, rapidement d'abord, puis lentement ensuite. D'autre part les expériences de Ferrari reconnaissent une toxicité moindre au sérum fœtal qu'au sérum maternel, il y a donc là un rapport direct entre l'hémolyse et la toxicité.

Quelques tentatives ont été faites par nous dans cet ordre d'idées et des sérums provenant du sang du cordon ombilical ont été examinés ; or, ils hémolysaient très fortement puisque l'on voit des destructions globulaires commencer au 2/100.

Il en a été de même avec des sérums de nourissons âgés de 3 mois à un an, l'hémoglobine commençant à diffuser avec une dose très faible. D'ailleurs la quantité de sang qu'il aurait été nécessaire de se procurer pour rechercher la toxicité rendait tout essai inutile de ce côté.

Jusqu'ici le rôle des globules rouges a été envisagé comme étant seulement passif ; c'est d'ailleurs la tendance générale à dénier à ces éléments un pouvoir quelconque. On sait cependant que leur résistance, par exemple, peut être altérée dans certaines occasions.

C'est pourquoi il était utile de s'assurer que la résistance des globules de plusieurs lapins ne variait pas pour un même sérum. Si ce fait avait été constaté, il aurait pu servir à juger des effets différents d'un sérum hémolytique et d'un sérum dépourvu de ces propriétés.

Un sérum normal fut donc mis en présence de trois sortes de globule de lapin : l'hémolyse se produisit au 6/400 environ.

Cette tentative fut répétée 3 fois et fut suivie toujours du même résultat.

ESSAIS DE FIXATION DE LA SENSIBILISATRICE HUMAINE

Le sérum humain normal ne présentait donc jamais une suppression ou tout au moins une diminution de son pouvoir hémolytique suffisante pour pouvoir envisager la possibilité de considérer séparément — chez le lapin ou chez tout animal dont les hématies sont détruites par le sérum humain — les actions toxiques et globulicides.

Il fallait donc essayer de faire disparaître l'hémolysine naturelle. C'était peut-être de suite s'exposer à la critique : il était permis en effet d'objecter que le seul fait d'imposer au sérum une manipulation, amenait dans sa constitution des modifications, sur la valeur desquelles on ne pouvait guère être fixé.

Quoi qu'il en soit, étant donné que le sérum devait être injecté après disparition de son pouvoir hémolytique, il était impossible d'y introduire des substances qui puissent déterminer par elles-mêmes chez l'animal des phénomènes toxiques. C'est dire que nous avons rejeté toute une série de corps qui jouissent de la

propriété de supprimer les propriétés globulicides ce sont les acides forts, les bases, la pepsine, qui ne peut agir qu'en milieu acide, et enfin la papaine dont la toxicité est très grande pour le lapin. C'est ce que nous avons pu constater après Ehrlich, dans deux expériences où les lapins ont succombé quelques secondes après avoir reçu le mélange : papaïne, sérum humain.

L'addition d'un acide fort tel que l'acide chlorydrique n'a pas donné de meilleurs résultats ainsi qu'en temoigne l'expérience suivante.

On ajoute à du sérum une petite quantité d'HCl au 1/10 juste de façon à ne pas précipiter l'albumine. Ce mélange n'hémolyse plus les globules de lapins.

On neutralise par de la soude et après avoir vérifié que le pouvoir hémolytique n'est pas réapparu on injecte à un lapin qui meurt en deux minutes.

Nous n'avons pas poussé plus loin les investigations dans cette voie et nous n'avons pas eu recours au chlorure de calcium à la formaldéhyde qui font disparaître également les propriétés hémolytiques.

Jahn, cité par Gaudeau, a réussi à les supprimer en faisant agir le radium pendant quarante-huit heures. Le sérum de cobaye n'agit plus sur les hématies de lapin et il en est de même du sérum de lapin qui n'agit plus sur les hématies de cobaye. Ottolerghi et Mori ont remarqué que le mélange prolongé d'éther éthylique et de sérum faisait disparaître les propriétés hémolytiques des sérums. Nous avons essayé le procédé indiqué par ces auteurs. L'expérience suivante a été répétée à 4 ou 5 reprises : 15 cent. c. de sérum sont mis en contact

avec 15 cent. c. d'éther pendant trente-six heures. On agite très fréquemment afin que le mélange s'effectue aussi bien que possible. Puis on porte à l'étuve afin de se débarrasser complètement de l'éther. Le pouvoir hémolytique recherché vis-à-vis des globules de lapin apparaît diminué mais non supprimé. Les résultats furent identiques dans les quelques essais pratiqués. — Faut-il attribuer notre échec à une agitation insuffisante ou au contraire à la persistance dans le sérum de quelques traces d'éther. Elles suffiraient à déterminer l'hémolyse car on connaît le pouvoir globulicide intense de ce corps.

D'après Carré et Vallé l'alexine du sérum de bœuf mise en contact avec de la substance cérébrale se fixe sur celle-ci ; l'alexine humaine jouissait-elle de cette propriété ? Il ne nous a pas été donné de le constater. A plusieurs reprises, en effet du sérum fut mélangé avec de la matière cérébrale de cobaye broyé pendant un temps variable ; et cependant le pouvoir hémolytique ne fut nullement altéré. La matière cérébrale fut remplacée par du foie et de la rate, les résultats furent toujours négatifs.

Fixation de la sensibilisatrice sur les globules du lapin

On sait que pour produire une action hémolytique, un sérum a besoin des deux substances contenues dans toute hémolysine, l'alexine et la sensibilisatrice. Or, cette dernière possède la propriété d'être absorbée par

les hématies quand elle est mise en leur présence à une température voisine de 0°. Sa disparition entraîne du même coup la disparition du pouvoir hémolytique, c'est-à-dire ce que nous cherchons à obtenir. Cette séparation des deux substances par la méthode du froid trouvait donc son application ici, et c'est pourquoi le but poursuivi a été de soustraire la sensibilisatrice que le sérum humain contient vis-à-vis des globules de lapin, en les mettant l'un en contact de l'autre, c'est-à-dire en les mélangeant à la température de 0°.

Pour faire ces expériences de fixation nous procédons de la façon suivante. Le sang de lapin est recueilli dans des vases stériles puis défibriné, par agitation avec des perles, et centrifugé à l'aide d'une centrifugeuse électrique : ceci est important à signaler car le culot obtenu de cette façon est à peu près uniquement constitué par des globules.

Le liquide surnageant est décanté avec grand soin à l'aide d'une pipette : celle-ci peut prendre un peu de globules mais ne doit pas laisser d'eau surnageant, car la dilution des globules doit être évitée le plus possible. Ces globules lavés trois fois à l'eau physiologique à 7 °/₀₀ sont portés au bain de glace ou plus exactement dans une éprouvette entourée de glace et dans laquelle se trouve un thermomètre de façon à pouvoir toujours se rendre compte de la température. La raison pour laquelle les globules ne sont pas portés directement au contact de la glace est qu'un froid trop intense (1 à 2 degrés au-dessous de 0) déterminé des altérations globulaires d'origine mécanique, l'hémolyse se produi-

sant ne peut pas être mise sur le compte du liquide avec lequel les globules se trouvent en contact. Aussi est-il préférable d'avoir une température aux environs de 1° ou 2°. A côté du tube rempli de globules, on en place un autre ; celui-là contenant le sérum à examiner ; la quantité respective du sérum et des globules est exactement connue. Lorsque leur température est à peu près à 0° le mélange est effectué. Le contact est prolongé suivant un temps variable pendant quatre heures, douze heures, vingt-quatre heures, quarante-huit heures. Quand le laps de temps est écoulé, la séparation des hématies et du sérum est obtenue par centrifugation puis on dose le pouvoir hémolytique. Cette dernière opération indique s'il est nécessaire ou non d'injecter à deux animaux. Dans ce cas l'un reçoit le sérum traité et l'autre le sérum non traité. De cette façon il est possible d'apprécier parallèlement le pouvoir toxique et le pouvoir hémolytique.

Expérience 1

Prise de sang le 16 mai.

17 mai. — Sérum Ricord.

Néphrite chronique (œdème, double, souffle à l'aorte. Syphilis ancienne).

30 cent. c. de sérum ont été mis en contact avec 4 cent., 5 de globules de lapin pendant 24 heures.

18 mai. — Sérum traité H. au 5/100 — Sérum non traité H. au 3/100

Expérience 2

Prise de sang le 18 mai.

19 mai. — Sérum (Mei.). cardiaque assystolique.

30 cent. c. de sérum, 5 cent. c. de globules de lapin pendant 24 heures.

20 mai. —	Sérum traité	Sérum non traité
	H. au 6/100	H. au 4/100
21 mai. —	Sérum traité	Sérum non traité
	H. au 6/100	H. au 4/100

Expérience 3

Un sérum est mis dans deux tubes (A) et (B).

Tube (A) contient 15 cent. c. de globules de lapin et 10 cent. c. de sérum.

Le contact est prolongé pendant 4 heures.

H. au 1/10.

Tube (B). Le contact est prolongé pendant 24 heures, il n'y a d'ailleurs en ce qui concerne le pouvoir hémolytique qu'une diminution analogue à celle signalée dans le tube A. H. au 1/10. De plus dans le mélange laissé à la température du laboratoire, on ne tarde pas à voir apparaître la diffusion de l'hémoglobine.

Expérience 4

Sérum (Mam.) Cirrhose hépatique :

25 cent. c. de ce sérum 5 cent. c. de globules de lapin.

Sérum traité	Sérum non traité
H. au 6/100	H. au 4/100

Expérience 5

Prise de sang le 23 mai.

Le sérum est bilieux.

Sérum (Hub.) Ictère grave. Est porté dans 3 tubes à centrifuger, A. B. C.

A : 5 cent. c. de globules de lapin, 10 cent. c. de sérum

B : 6 — — — —

C : 7 — — — —

On laisse en contact pendant quatre heures.

Sérum A. . . . . H. au 8/100

Sérum B. . . . . H. au 1/10

Sérum C. . . . . H. au 1/10

(V. Lapin 42 P. 57, 49 P. 73)

Le lapin 49 qui reçoit le sérum traité survit ; le lapin 42, qui reçoit le sérum non traité succombe.

Expérience 6

Prise de sang le 26 mai.

(Le Bou). Malade atteint d'emphysème et de bronchite.

27 mai. — Tube A. 10 cent. c. de sérum, 10 cent. c. de globules de lapin.

Tube B. 11 cent. c. de sérum, 10 cent. c. de globules de lapin.

On laisse en contact pendant 24 heures.

	Sérum traité	Sérum non traité
	H. au 1/10	H. au 7/100
29 mai. —	H. au 2/10	H. au 7/100

Expérience 7

Prise de sang le 29 mai.

(Sau.) Asystolie chez un cardiaque.

30 mai. — Tube A. 10 cent. c. de sérum, 6 cent. c. 5 de globules de lapin.

Tube B. 10 cent. c. de sérum, 6 cent. c. de globules de lapin.

Au bout de quatre heures de contact.

Sérum traité (A + B)	Sérum non traité
H. au 1/10	H. au 5/100

On remet de nouveau en contact le sérum du tube A, avec 5 cent. c. de globules de lapin.

31 mai. — Sérum traité H. au 1/10 Sérum non traité H. au 1/10

Expérience 8

Prise de sang le 31 mai.

3 juin. — Le sang de mouton a été conservé à la glacière pendant quarante-huit heures.

Sérum (Hu.). Ictère grave.

16 cent. c. 7 cent. c. de globules de lapin.

On laisse en contact pendant vingt-quatre heures.

4 juin. — Sérum traité H. au 2/10 Sérum non traité H. au 2/10

Expérience 9

Prise de sang le 5 juin.

Malade atteint de douleurs névralgiques dans les jambes.

6 juin. — Tube A. 10 cent. c. de sérum, 15 cent. c. de globules de lapin.

Tube B. 10 cent. c. 10 cent., c. de globules de lapin.

7 juin. — Sérum A H. pur Sérum non traité H. au 2/100

Sérum B H. au 4/10

Injection à deux lapins 54 et 55.

Lapin 55. — P : 1,070 grammes.

Injection dans la veine marginale de l'oreille du sérum qui n'a pas été en contact avec les globules rouges et

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de . . . . . 3 jours.
à la dose de. . . . . 12 cent. c.
pendant . . . . . 24 minutes.

L'animal succombe deux à trois heures après l'injection.

Autopsie. — Pas de lésions appréciables macroscopiquement.

Examen histologique. — La rate est le siège de nombreux foyers hémorragiques. La coloration par le perchlorure de fer permet de déceler du pigment ferrique.

Lapin 54. — P : 2.070 grammes. G. R. . . . 3.560.000.

Injection dans la veine de l'oreille du sérum qui a été en contact avec les globules rouges et

provenant . . . . . d'un sujet normal.
âgé de . . . . . 3 jours.
à la dose de. . . . . 28 cent. c.
pendant . . . . . 5 minutes.
G. R. . . . . 2.320.000.

La mort survient brusquement sur la table, au milieu d'une convulsion, sans avoir été précédée par les symptômes habituels en particulier par le péristaltisme intestinal et par les mictions. Dans la vessie, les urines sont très claires mais abondantes. Dans le cœur droit et dans la veine cave inférieure existent des caillots volumineux.

Autopsie. — Les reins et la rate sont hyprémiques. La rate au microscope apparaît surtout congestionnée, les sinus sont distendus et refoulent les corpuscules de Malpighi qui sont très réduits de volume. Les reins présentent de la congestion glomérulaire et en plus des cylindres hématiques occupent la lumière des tubes excréteurs.

Expérience 10

Prise de sang le 7 juin.

(Pic.) Néphrite subaiguë avec gros œdème et grosse albuminerie.

8 juin. — 30 cent. c. de sérum, 9 cent. c. de globules de lapin.

En contact toute la nuit. On centrifuge et on recueille le sérum que l'on met de nouveau en contact avec 8 cent. c. de globules.

9 juin. — Sérum traité H. au 1/10 — Sérum non traité H. au 1/10

Le sérum était lactescent avant de s'en servir.

Expérience 11

Prise de sang le 11 juin.

Sérum (Dech.) Sujet normal.

12 juin. — On met en présence 24 cent. c. de sérum, 19 cent. c. de globules de lapin.

13 juin. — Sérum traité. H ± 8/10 — Sérum non traité H + pur

2 lapins sont injectés.

Lapins 60 *bis.* — P : 1.415. G. R. 4.280,000.

Injection dans la veine de l'oreille du sérum qui a été mis en contact avec les globules.

provenant . . . . . d'un sujet normal

âgé de. . . . . 4 jours

à la dose de. . . . . 14 cent. c.

pendant . . . . . 17 minutes

L'animal n'est nullement gêné et après l'injection une numération donne 3.680.000.

16 juin. — L'animal est en bonne santé.

21 juin. — L'animal succombe.

Lapin 59. — P : 1.300 grammes. G. R. : 4.210.000.

Injection dans la veine de l'oreille du sérum qui n'a pas été en contact avec les globules de lapin :

provenant . . . . . du sujet normal

âgé de. . . . . 4 jours

à la dose de. . . . . 13 cent. c.

pendant . . . . . 27 minutes

Au 11e cent. c. apparaissent quelques mouvements péristaltiques. La dyspnée est intense.

Au 8e cent. c. G. R. 3.020,000

Au 12e cent. c. G. R. 1.050,000

Mort. A l'ouverture de l'abdomen la vessie est distendue par de l'urine claire. Il existe un caillot dans le cœur droit.

Expérience 14.

Prise de sang le 13 juin.

Sérum (Fen). Sujet normal, douleurs vagues dans une jambe.

14 juin. — 30 cent. c. d'un sérum normal, 30 cent. c. de globules de lapin.

15 juin. — Sérum traité. . . . . Sérum non traité

H. au 1/10 . . . . . H. au 3/100

16 juin. — H. au 4/10 . . . . . H. au 4/100

2 lapins sont injectés.

Lapin 59 *bis*. — 1.260 grammes. G. R. . 3.720,000

Injection dans la veine de l'oreille du sérum qui a été en contact avec les globules rouges.

provenant . . . . . d'un sujet normal

âgé de. . . . . 3 jours

à la dose de . . . . . 10 cent. c.

pendant. . . . . 22 minutes

Pendant l'injection, l'animal présente les symptômes suivants : irrégularités respiratoires, parésie intestinale, ballonnement du ventre.

Au 10e G. R. 3.270,000

17 juin. — L'animal est trouvé mort dans sa cage.

Autopsie. — Il existe des urines sanglantes dans la vessie; pas d'autres altérations viscérales.

Examen histologique. — La rate est simplement congestionnée, les reins sont normaux.

Lapin 57. — P : 1.440. G. R. 3.540,000

Injection dans la veine de l'oreille du sérum qui n'a pas été en contact avec les globules de lapin.

provenant.	du sujet normal
âgé de.	48 heures
à la dose de.	11 cent. c.
pendant	50 minutes
Au 5e G. R.	3.790.000
Au 10e G. R.	1.440,000
Au 11e G. R.	960,000

La mort survient brusquement presque sans prodromes.

Autopsie. — La vessie est distendue par de l'urine claire, il n'existe pas de caillot dans la veine cave inférieure, mais il s'en trouve dans le cœur droit.

Examen histologique. — Les sinus de la rate sont dilatés et gorgés de sang, celui-ci par place est laqué, ce qui donne naissance à des masses anhistes étendues.

Expérience 15

Prise de sang le 19 juin.

(Vah). Névralgies.

20 juin. — 20 cent. c. de sérum, 40 cent. c. de globules de lapin.

21 juin. — Sérum traité. . . . . Sérum non traité

H. au 4/10 . . . . . H. au 2/10

Ce sérum a manifesté des propriétés agglutinantes intenses, il est à noter que le pouvoir hémolytique est assez bas.

Expérience 16

Prise du sang le 22 juin.

23 juin. — Mélange de 30 cent. c. d'un sérum et de 6 cent. c. d'un autre : addition de 35 cent. c. de lapin.

24 juin. — Sérum traité Sérum non traité

H. au 4/10 H. au 7/100.

Le sérum traité est très laqué de sorte qu'il est très difficile de faire une appréciation exacte sur le degré de l'hémolyse.

Expérience 17

Prise de sang 23 juin (Ada).

24 juin. — 20 cent. c. de sérum, 40 cent. c. de globules de lapin. Le sérum est lactescent.

26 juin. — Sérum traité Sérum non traité

H. au 4/10 H. au 1/10

Expérience 19

Prise de sang le 28 juin.

Sujet présentant une aortite caractérisée par un gros souffle systolique à l'aorte.

29 juin. — 15 cent. c. de sérum, 40 cent. c. de globules de lapin, quatre heures après on centrifuge et on constate que le pouvoir hémolytique persiste. On ajoute à nouveau au sérum décanté, 40 cent. c. de globules.

30 juin.—On retire 20 cent. c. de sérum c'est-à-dire 5 cent c. de plus que la dose initiale, il y a donc eu dilution et afin de pouvoir comparer les deux sérums, celui traité et celui non traité : on ajoute à ce dernier 5 cent. c. d'eau physiologique à 7 °/₀₀. D'ailleurs le sérum qui a été en contact avec les globules est très laqué, aussi l'appréciation de l'hémolyse est-elle extrêmement difficile.

Dans le sérum traité il paraît persister néanmoins dans tous les tubes un culot, qui est absent dans ceux contenant du sérum non traité.

Nous essayons de voir ce que produit une injection du sérum traité, à un lapin. Cet animal meurt très rapidement avec les mêmes symptômes, la même destruction globulaire que si le sérum n'avait pas été en contact avec les globules.

Expérience 20

Prise de sang le 30 juin.

1ᵉʳ juillet. — 15 cent. c. de sérum, 40 cent. c de globules de lapin.

2 juillet. — On centrifuge et on obtient un sérum laqué auquel on ajoute à nouveau 40 cent. c. de globules de lapin.

3 juillet. — On centrifuge et on obtient 19 cent. c. d'un liquide rouge pourpre. Nous ajoutons à 15 cent. c. de sérum non traité, 5 cent. c. d'eau salée et nous obtenons alors :

Sérum traité	Sérum non traité
H. au 1/10	H. au 4/10.

Expérience 21

Prise de sang le 3 juillet.

4 juillet. — 12 cent. c. de sérum, 40 cent. c. de globules de lapin.

5 juillet. — Centrifugation et on ajoute à nouveau au liquide décanté et très coloré, 40 cent. c. de globules de lapin.

6 juillet. — L'hémolyse est très difficile à apprécier, mais paraît être moins développé dans les tubes où se trouve le sérum qui a été traité. Le sérum non traité a été dilué proportionnellement à la dilution présentée par le sérum préparé.

Expérience 22

Prise de sang le 8 juillet.

Trois heures après : 15 cent. c. de sérum, 40 cent. c. de globules de lapin.

9 juillet. — Centrifugation, et on obtient 32 cent. c. d'un liquide très légèrement rosé. On ajoute au sérum non traité une quantité égale d'eau physiologique afin de rétablir les proportions et l'hémolyse commence :

dans le sérum traité . . . . . au 2/10

dans le sérum non traité. . . . au 4/10

Ce résultat nous paraît insuffisant : on ajoute encore 40 cent.c. de globules au sérum qui a déjà été en contact avec ces hématies.

10 juillet. — Nouvelle centrifugation. Le sérum est alors extrêmement laqué, l'hémolyse est impossible à apprécier.

On injecte alors un animal.

Lapin 65. — P : 880 grammes.

Reçoit d'un seul coup de pompe 20 cent. c. de ce sérum

laqué. Il meurt à la fin de l'injection après avoir présenté une convulsion.

Expérience 23

Prise de sang le 9 juillet.

10 juillet. — 15 cent. c. de sérum, 40 cent. c. de globules.

11 juillet. — Le sérum surnageant n'est pas laqué, mais le seul fait de porter le mélange à la centrifugation détermine un laquage intense, ce qui démontre bien qu'il y a encore hémolyse.

Sérum traité	Sérum non traité
Ho pur	H. au 1/10

Trois autres expériences : 24, 25, 26, donnent absolument le même résultat ; la dose des globules rouges avait encore été plus forte dans ces trois dernières, l'on a pris 50 cent. c. Le seul fait de porter de la glacière à la centrifugeuse détermine de l'hémolyse.

Expérience 24

Prise de sang le 10 juillet.

11 juillet. — 15 cent. c. de sérum, 50 cent. c. de globules de lapin.

12 juillet. — On retire une petite quantité de sérum avant toute centrifugation, il n'est pas laqué. Puis on centrifuge : le sérum que l'on retire est laqué.

Sérum non laqué	H ± au 2/10
Sérum laqué	Ho pur

Expérience 25

Prise de sang le 12 juillet.

13 juillet. — 15 cent. c. de sérum, 50 cent. c. de globules.

14 juillet. — On prélève, alors que le mélange est encore

dans la glace, une petite quantité de sérum ; il est très légèrement rosé.

On porte à la centrifugation ; le liquide qu'on a recueilli est rouge pourpre.

Sérum non centrifugé . . . . . H ± 6/10

Sérum centrifugé. . . . . Ho pur

Expérience 26

Prise de sang le 18 juillet.

19 juillet. — 14 cent. c. de sérum, 45 cent. c. de globules.

20 juillet. — On prélève du sérum surnageant, puis on centrifuge.

Le sérum surnageant est clair et donne . . H ± au 2/10.

Le sérum centrifugé est trop laqué pour permettre une recherche, si approximative soit-elle de son pouvoir hémolytique.

Ces différentes recherches aboutissent à une conclusion évidente : la fixation de la sensibilisatrice humaine à 0° sur des globules de lapin est incomplète. Les cas où elle s'est produite sont en effet peu nombreux, elle a toujours été partielle, il s'est toujours agi d'une diminution et non d'une suppression ; c'est ce que nous voyons dans 7 expériences : 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10.

Cette diminution d'ailleurs très minime ne dépassait pas souvent 2/10, aussi était-elle insuffisante. Les expériences sur les animaux ont été faites avec des sérums dont le pouvoir hémolytique avait été nettement atténué. Les résultats furent variables. Dans l'expérience 9 (lapin 54 et 55) qu'il s'agisse de sérum traité ou non traité, les deux animaux meurent avec une forte destruction globulaire. Dans l'expérience 14, la

mort survient moins rapidement avec le sérum traité qu'avec le sérum non traité ; elle se produit vingt-quatre heures après l'injection. Les expériences 5 et 6 sont plus favorables, car les lapins injectés avec le sérum traité, survivent et ne présentent pas d'abaissement du chiffre des globules.

Néanmoins il faut faire certaines restrictions sur la cause de la diminution du pouvoir hémolytique qui a été constatée : il est nécessaire de la discuter. Quelle que soit la précaution que l'on prenne pour supprimer l'eau salée dans laquelle les globules se trouvent en suspension, il en existe toujours une quantité appréciable. Or celle-ci, ajoutée au sérum, au moment de la fixation, le dilue et diminue proportionnellement son pouvoir hémolytique. L'expérience 22 est assez démonstrative à cet égard lorsque le sérum non traité a été ramené à la même concentration que le sérum traité, la différence entre les pouvoirs hémolytiques des deux sérums a disparu ou est devenue insignifiante.

Un fait particulièrement intéressant est de voir la facilité avec laquelle se développe l'hémolyse, lorsqu'une grosse masse de globules rouges est en présence d'une petite quantité de sérum ; il suffit alors de retirer le mélange du bain de glace et de faire centrifuger pour voir apparaître l'hémolyse. Résulte-t-elle de l'action de la température de la salle ou au contraire de l'agitation intense produite par la centrifugation ; ou bien faut-il incriminer l'une et l'autre causes.

Quoi qu'il en soit à ce moment, il devient impossible d'apprécier une action hémolytique, car la coloration

rouge pourpre du sérum traité témoigne qu'il a déjà hémolysé des globules de lapin et de ce fait son pouvoir globulicide est diminué car l'hémolysine, nous l'avons déjà signalé, se consume en agissant. Ce serait une erreur que de prendre cela pour une fixation.

On ne pourrait songer à adopter ce moyen pour supprimer le pouvoir hémolytique, car un tel sérum laqué contient des substances étrangères, qui ne sont peut-être pas très toxiques mais qui modifient la constitution du sérum dans de grandes proportions de sorte qu'il est impossible d'être fixé sur la nature du corps administré à l'animal.

La preuve que la diminution du pouvoir hémolytique vient bien de l'action que le sérum a déjà exercé sur des hématies est donné par les expériences 23, 24, 25. Dans celles-ci, on a pris la précaution de mesurer le pouvoir globulicide avant la centrifugation, c'est-à-dire avant tout laquage et on la trouve à peine modifié.

Les résultats auxquels ces différents essais ont abouti s'appliquent à des sérums normaux et pathologiques car il était intéressant d'examiner les uns et les autres.

La dose de globules a été croissante puisque l'on a commencé par 5 centimètres cubes pour aboutir à 80 centimètres cubes, inversement on a diminué la dose de sérum jusqu'aux limites possibles. Etant donné qu'en cas de réussite il eût été nécessaire d'injecter des animaux, on ne pouvait songer à prendre une trop faible quantité de sérum.

La sensibilisatrice pouvant n'être pas spécifique, il était peut-être possible de supprimer le pouvoir hémo-

lytique en mettant le sérum en présence de globules autres que ceux du lapin. Quelques essais ont été tentés avec des hématies de cheval, de mouton, de chien, de porc. La technique suivie fut celle de toute expérience de fixation par le froid et analogue par conséquent à celle indiquée au début de ce chapitre.

Expérience 1

12 octobre. — 20 centimètres cubes de globules de mouton, 10 centimètres cubes de sérum chauffé à 56°.

13 octobre. — On retire après centrifugation un liquide rouge pourpre, avec lequel il est impossible de rechercher une hémolyse.

Expérience 2

16 octobre. — 15 centimètres cubes de globules de cheval, 15 centimètres cubes de sérum humain chauffé à 56°.

17 octobre. — Après centrifugation on retire un liquide légèrement rosé, mais tout à fait utilisable.

L'hémolyse pour les globules de lapin existe aussi intense que si le sérum n'avait pas été traité.

Expérience 3

10 centimètres cubes de globules de cheval, 5 centimètres cubes de sérum de diabétique chauffé à 50.

10 centimètres cubes de globules de bœuf, 5 centimètres cubes de sérum de diabétique chauffé à 50°.

10 centimètres cubes de globules de porc, 5 centimètres cubes de sérum de diabétique chauffé à 50°.

10 centimètres cubes de globules de chien, 5 centimètres cubes de sérum de diabétiquechauffé à 50°.

Les résultats furent nuls, car la fixation ne fut pas obtenue.

Expérience 4

10 centimètres cubes de globules de bœuf, 5 centimètres cubes de sérum normal chauffé à 51°.

10 centimètres cubes de globules de mouton, 5 centimètres cubes de sérum normal chauffé à 51°.

10 centimètres cubes de globules de porc, 5 centimètres cubes de sérum normal chauffé à 51°.

La fixation n'a pas lieu.

Voyant les résultats peu satisfaisants donnés par la méthode du froid pour la fixation de la sensibilisatrice, force nous a été d'avoir recours à une autre, préconisée par Ehrlich, Camus et Pagniez et enfin par Bordet, elle est réalisée de la façon suivante :

1° Mélange des globules de lapin et du sérum chauffé à 56° environ. Mise à l'étuve à 37° ou à 50°. Cette opération a pour but de fixer la sensibilisatrice sur les globules. Étant thermostabile elle n'a pas été détruite par le chauffage. Le contact est prolongé une heure ou deux ;

2° Lavage répété à l'eau salée des hématies de lapin. Ce lavage est effectué avec soin, car il faut supprimer toute trace de sérum chauffé qui pourrait avoir une action inhibitrice sur l'hémolyse ;

3° Recherche de l'hémolyse des globules sensibilisés par le sérum de lapin. Celui-ci contenant du complément, la diffusion de l'hémoglobine doit se produire.

Comme on le voit cette expérience est encore basée sur la présence dans le sérum des 2 substances qui composent l'hémolysine.

Premier essai. — 10 cent. c. de sérum humain chauffé à 55°.
15 cent. c. de globules de lapins.

Mise à l'étuve à 50° pendant deux heures.

Après centrifugation, lavage.

Un mélange (sérum lapin, globules de lapin) ne donne pas d'hémolyse.

Deuxième essai. — 5 cent. c. de sérum humain chauffé à 55°.
10 de globules de lapin.

Résultat analogue au précédent.

Troisième essai. — 5 cent. c. de sérum humain chauffé à 52°.
10 cent. c. de globules de lapin.

L'absence d'hémolyse fut complète, 3 sérums furent essayés et provenaient, d'un sujet atteint de pleurésie d'un sujet présentant de l'artério-sclérose, d'un sujet normal.

Quatrième essai. — *a*) 5 cent. c. de sérum chauffé à 50°5-51°.
10 cent. c. de globules.
b) 5 cent, c. de sérum chauffé à 57°-58°.
10 cent. c. de globules

La fixation ne fut obtenue nulle part et les globules de lapin ne furent pas hémolysés.

Cinquième essai. — *a*) 5 cent c. de sérum chauffé à 52°5-53°.
10 cent. c. de globules.
b) 5 cent. c. de sérum chauffé à 56°.
10 cent. c. de globules.

L'hémolyse fut partout absolument nulle.

Quoique la méthode précédente ne peut nous être d'aucune utilité pour les recherches sur la toxicité, elle montre que l'hémolysine naturelle humaine se com-

porte ici encore d'une façon tout à fait anormale. Un fait important est à signaler, malgré le chauffage à 51°, 52°, 53°, 56°, 58°, il est très fréquent de constater dans le tube où se trouve le mélange (sérum globules), une hémolyse plus ou moins marquée du sérum.

Ce dernier aurait été incapable de produire une destruction globulaire, si les hématies avaient été moins abondantes ; c'est ce que l'on observe si on met en contact un centimètre cube du même sérum avec 1/10 de centimètre cube d'une dilution de globules à 5 °/₀. Le mélange peut être porté à l'étuve au bain-marie à 37° pendant trois heures sans que se manifeste la moindre trace d'hémolyse. Nous avons déjà insisté sur l'influence qu'a la masse de globules sur un travail hémolytique. Cette remarque mérite d'être faite à nouveau ici car elle interviendra dans l'explication de phénomènes qui seront notés ultérieurement.

Toutes ces recherches permettent donc d'affirmer la difficulté de séparation des deux substances de l'hémolysine naturelle du sérum humain : cela avait d'ailleurs déjà été noté par plusieurs observateurs.

La théorie colloïdale tire parti de ce fait. Cette dernière surtout, défendue par V. Henry, n'accepte pas l'existence de l'alexine et de la sensibilisatrice. Les propriétés d'un sérum résulteraient, comme il a déjà été dit, de l'état physique des albuminoïdes ; il suffit en effet de le modifier par la chaleur par exemple pour voir disparaître l'hémolyse.

Frouin exagère au contraire le nombre des composants l'hémolysine et il admet, à côté de l'ambocepteur

et du complément, une troisième substance, qui, pour lui, serait indispensable à l'hémolyse et à laquelle il a donné le nom d'hématotoxine.

Flexner et Noguchi sont arrivés à supprimer les différentes cytolysines que contient le sérum humain en les fixant sur des éléments correspondants ; pour notre compte nous sommes loin de constater une pareille électivité puisque nous n'avons même pas isolé la sensibilisatrice vis-à-vis des hématies.

Gruber envisage la question d'une façon beaucoup plus simple et pense à l'unicité de l'alexine de Buchner.

D'ailleurs les hémolysines naturelles présentent un certain nombre de caractères différentiels.

Sachs lui-même admet une différence entre les ambocepteurs normaux et artificiels et il leur reconnaît ce que nos expériences antérieures ont déjà montré, à savoir une mauvaise fixation à 0°, une mauvaise fixation sur le sérum chauffé, la thermolabilité de certaines sensibilisatrices normales.

Sachs et Ternuchi constatent que si en milieu sucré le sérum de cobaye exagère son pouvoir hémolytique naturel sur les hématies de chèvre, il perd dans ce même milieu son pouvoir de détruire les hématies chargées d'anticorps. C'est une remarque analogue que font V. Henry, M^me^ Girard-Mangin (1904). Les hémolysines humorales normales sont donc plus actives en milieu sucré qu'en milieu salin.

Un autre fait intéressant a également été rapporté par Noguchi; cet auteur a pu obtenir un sérum agglutinant et hémolytique en injectant à des vertébrés inférieurs

(tortue) et même à des invertébrés des globules de mammifères : il faut se souvenir que ces invertébrés ne possèdent normalement pas d'hémolysines humorales. Lazar a obtenu le même résultat chez la grenouille.

Lansteiner et Reich montrent que les hémaglutinines des sérums immunisants diffèrent beaucoup de celles des mêmes sérums à l'état neuf ; ces dernières sont plus résistantes à la chaleur (à la température 60°), elles manquent également de spécificité vraie. Il est permis de rapprocher les caractères des hémolysines humorales et ceux des agglutinines, car elles résultent toutes deux d'une réaction d'immunité.

Camus, Gley, Kossel, Bordet ont attiré l'attention sur un procédé qui permet d'empêcher un sérum d'hémolyser les globules qu'il détruit normalement. Ce procédé est basé sur l'immunisation : on injecte à un animal A le sérum d'un autre animal B, il va se former dans le sérum de A une antitoxine dans le cas particulier un antisérum qui neutralise l'action du sérum B sur les hématies susceptibles d'être altérées par lui. On pouvait se demander si en injectant à très faible dose du sérum humain à un lapin celui-ci ne fabriquerait pas une antitoxine contre le sérum humain. De cette façon le pouvoir globulicide normal de ce dernier serait supprimé et il pourrait se produire une modification dans le pouvoir toxique. Des recherches n'ont pas été tentées de ce côté et il a paru plus simple de s'adresser à une autre méthode.

SUPPRESSION DU COMPLÉMENT OU DE L'ALEXINE HUMAINE

Ne pouvant capter la sensibilisatrice, quel moyen restait-il pour essayer de pénétrer la constitution de l'hémolysine du sérum humain, but que nous nous proposions d'atteindre pour préciser les causes de la toxicité.

Il fallait mettre en évidence dans le sérum humain la présence du deuxième constituant du sérum : l'alexine ou complément. Celui-ci a pu être reconnu dans la plupart des sérums. Ce sont surtout les remarques de Sachs qui ont contribué à établir ce fait. Cet auteur a fait les expériences suivantes :

Expérience 1

Sérum normal de bœuf et globules de lapins. L'hémolyse apparaît si on ajoute à du sérum normal chauffé un sérum inactif par lui-même (Sérum de cheval ou sérum de fœtus de vache.)

Expérience 2

Sérum normal de chèvre et globules de lapins. On ajoute à du sérum chauffé un mélange de globules et de sérum frais dans lequel la concentration du sérum frais est insuffisante pour pro-

duire l'hémolyse. L'addition du sérum chauffé détermine l'hémolyse.

Expérience 3

Sérum normal de chien et globules de cobaye. On se sert d'une solution concentrée de chlorure sodique suffisante pour empêcher l'hémolyse mais apte à faciliter l'absorption de l'anticorps. On ramène ensuite le sérum à la concentration habituelle et on ajoute du sérum chauffé. On voit que celui-ci active le sérum qui a été privé d'une partie de son anticorps.

Un autre moyen a été proposé par Frouin. Il consiste à filtrer sur collodion sous une pression de 10 à 20 centimètres cubes de mercure, le sérum à examiner, ce dernier contient encore sa sensibilisatrice mais perd son alexine.

En ce qui nous concerne, nous essaierons de voir s'il existe dans le sérum humain une substance qui possède les propriétés que présente tout complément. Celui-ci disparaît par le chauffage et existe dans tous les sérums. Cette dernière qualité entraînerait la possibilité de réactiver un sérum humain chauffé.

Nous étudierons donc :

1° L'action de la chaleur sur le sérum humain ;

2° La réactivation du sérum humain.

ACTION DE LA CHALEUR SUR LE SÉRUM HUMAIN

Cette action de la chaleur sur les propriétés globulicides et bactéricides du sérum est connue depuis les expériences de Buchner : il est à remarquer que leur disparition sous l'influence de cet agent physique s'accompagne de la disparition des qualités toxiques.

Manwaring a déjà recherché l'influence de la température sur le sérum de chèvre et a constaté que la suppression de l'hémolyse était obtenue d'autant plus vite que la température était plus élevée, ainsi la destruction est complète à 61° en 2 minutes, à 57° en 8 minutes, à 55° en 12 minutes, à 53° en 40 minutes et à 51° en 35 minutes. A 49° l'hémolyse persiste légère après une heure d'étuve.

Les expériences suivantes vont nous permettre de nous rendre compte de la façon dont se comporte le sérum humain.

Chaque expérience peut être résumée dans le tableau suivant :

Tube	Sérum chauffé à 51-52°	Eau salée à 7 °/₀₀		Résultat
1	0 cent. c. 2	0 cent. c. 8		
2	0 — 4	0 — 6	Glo-	Et.
3	0 — 6	0 — 4	bules	bain-
4	0 — 8	0 — 2	lapins	marie
5	1 —	0		

Le temps de durée à l'étuve au bain-marie est de une heure en moyenne. Nous insistons sur ce point, car l'hémolyse, très légère que très fréquemment on peut voir se développer au bout de 4 ou 5 heures d'étuve, nous paraît négligeable, il n'y a pas lieu de lui accorder un rôle important.

Essai 1. — Le sérum humain chauffé à 53°, 54°, 55°, n'hémolyse plus les globules de lapin avec lequel il est en contact même après deux heures d'étuve au bain-marie à 37°.

Essai 2. — Une absence complète d'hémolyse fut également obtenue avec du sérum qui a été chauffé à 51°-52°.

Essai 3. — Du sérum humain vieux de vingt-quatre heures, est maintenu à deux températures différentes, mais voisines l'une de l'autre, l'une est de 49° à 50°, l'autre est de 52°5 à 53°.

On trouve dans le premier cas . . . . . H+

et dans le second cas . . . . . Ho.

Essai 4. — *a*) On soumet à l'action de la chaleur 5 sérums :

1° Un sérum vieux de vingt-quatre heures provenant d'un sujet atteint d'artério-sclérose avec hypertension.

2° Un sérum de même âge provenant d'un sujet asystolique.

3° Un sérum âgé de quatre heures et fourni par un malade atteint de myocardite scléreuse.

4° Un sérum âgé de quatre heures et fourni par un sujet qui a actuellement la syphilis caractérisée par une roséole, des adénopathies multiples et de la céphalée.

5° Un sérum, du même âge que les précédents, appartenant à un malade porteur d'un anévrysme de la crosse de l'aorte vérifié par l'examen radioscopique.

Le thermomètre a oscillé entre 49°2 et 48°6, il est resté à 49° exactement pendant vingt minutes.

L'hémolyse ne s'est produite dans aucun tube pour les deux premiers sérums elle a été totale pour les trois autres dans tous les tubes.

b) On soumet les trois derniers sérums à une température un peu plus élevée, 50° : le thermomètre a oscillé entre 49°5-50°2, il a été à 50° pendant une demi-heure.

Les résultats ont été les suivants : pour les troisième et quatrième, absence totale d'hémolyse dans tous les tubes ; pour le cinquième il y a une ébauche d'hémolyse.

Essai 5. — Il est pratiqué sur trois sérums :

L'un provient d'un malade atteint de dothiénentérie, il est âgé de vingt-quatre heures ;

Le deuxième provient d'un sujet normal, il est âgé de vingt-quatre heures ;

Le troisième provient d'un individu porteur d'un tabes, il est âgé de vingt-quatre heures.

On les soumet d'abord à la température de 49° : le thermomètre a oscillé entre 48°6 et 49°2, l'hémolyse persiste avec les

premier et troisième sérums, elle manque totalement avec le deuxième.

On élève la température à 50°; elle a oscillé entre 49°8 et 50°; il y a absence complète d'hémolyse pour le premier sérum, mais elle persiste pour le troisième.

Enfin on élève encore la température à 51°; il y a suppression totale de l'hémolyse dans tous les tubes pour les trois sérums.

Essai 6. — Quatre sérums sont examinés :

1° Sérum provenant d'une malade présentant une grosse quantité d'albumine et de l'urémie respiratoire;

2° Sérum d'un malade cardio-rénal ;

3° Sérum d'un tabétique.

4° Sérum d'un sujet normal.

La température de 49° supprime le pouvoir hémolytique du troisième sérum, diminue celle du premier et du quatrième et laisse intacte celui du deuxième.

La température de 50° fait disparaître l'action hémolytique des trois sérums et laisse persister celui du deuxième, qui ne disparaît qu'à 51°.

Essai 7. — Quatre sérums sont examinés.

1° Sérum appartenant à un sujet atteint du mal de Bright;

2° Sérum provenant d'un malade atteint de paralysie radiale;

3° Sérum d'un sujet atteint d'emphysème et bronchite;

4° Sérum pris chez une cardio-rénale.

La température à 49°5 fait disparaître tout pouvoir hémolytique dans les premier, deuxième et quatrième sérums : seul celui du troisième persiste, d'ailleurs très diminué; il disparaît complètement à la température de 50°5.

Des expériences précédentes, il faut conclure que le pouvoir hémolytique disparaît à une température variable; ce fait est important à retenir pour interpréter les accidents qu'on observe plus loin chez les animaux.

De plus le pouvoir hémolytique ne disparaît pas brusquement à une température donnée, mais progressivement; c'est en effet ce qu'il nous a été donné de voir dans les essais précédents : alors que le sérum chauffé à 49° hémolyse complètement à l'étuve au bain-marie, le sérum chauffé à 50° présente un pouvoir hémolytique intermédiaire, le sérum à 51° est inactif.

Il y a donc disparition progressive du pouvoir globulicide, mais nos moyens d'investigation sont trop grossiers pour saisir toutes les étapes dans cette transformation des propriétés du sérum.

RÉACTIVATION DU SÉRUM HUMAIN

Le sérum humain perd donc ainsi que nous venons de le voir son pouvoir hémolytique sous l'action de la chaleur : peut-il le récupérer par addition d'un sérum frais quelconque. Nous avons à ce point de vue examiné différents sérums d'animaux ; ne pouvait évidemment jouer le rôle de complément, le sérum susceptible de détruire par lui-même à la dilution employée les globules de lapin. Les sérums de bœuf, de chien, de mouton, de porc sont dans ce cas. Leur pouvoir hémolytique vis-à-vis des globules de lapin est assez considérable. Néanmoins il était intéressant de voir si à une dose très faible ils n'étaient pas capables d'activer le sérum humain chauffé.

Dans ce but, des expériences ont été faites qui toutes présentaient deux opérations : une première où l'on déterminait la dose limite du sérum qui n'altère pas les globules de lapin, une deuxième où l'on cherchait à réactiver le sérum humain chauffé avec le sérum dosé.

Voici quelques exemples des expériences qui ont été faites à ce sujet.

Expérience 1

Dosage, bœuf n° 1, H. + 1/10.

Il est donc permis de prendre pour complément le sérum de ce bœuf en ayant bien soin de l'employer à une dilution supérieure à 1/10, on adopte 1/16 afin de se mettre à l'abri de toutes causes d'erreur. Or :

Sérum de bœuf n° 1 au 1/16 + sérum humain chauffé à 56° + globules de lapin = Ho, donc le sérum de bœuf ne peut servir de complément.

Expérience 3

Dosage, chien n° 1, Ho à 50°, on peut prendre comme alexine du sérum de chien au 1/50, mais :

Sérum de chien au 1/50 + globules de lapin + sérum chauffé à 56° = Ho.

Expérience 4

Dosage, chien n° 2, H. débute au 1/16, on peut prendre comme alexine du sérum de chien au 1/25, mais :

Sérum de chien au 1/25 + globules de lapin + sérum chauffé à 55° = Ho.

Expérience 5

Dosage, mouton n° 1, H. débute au 1/100, on ne peut donc prendre comme alexine du sérum de chien.

Ainsi il est difficile d'employer ces sérums qui hémolysent à des doses minimes des globules de lapin.

Force est donc d'avoir recours à des sérums complè-

tement inertes : le sérum de cheval et le sérum de lapin dans le cas particulier.

Ceux-ci en effet donnent d'excellents résultats puisqu'ils peuvent être employés même à l'état pur. L'hémolyse se produit d'une façon constante.

Il est important de signaler que la chaleur à laquelle le sérum a été soumis influe beaucoup sur la quantité d'alexine à ajouter, le sérum tend à récupérer d'autant plus difficilement son pouvoir hémolytique qu'il a eu à supporter des températures plus élevées. Nos observations permettent d'aboutir aux conclusions suivantes :

Lorsque le thermomètre n'a pas dépassé 51°5, il suffit de doses minimes de complément, 1/50 par exemple pour obtenir une diffusion d'hémoglobine. Lorsque la température a atteint 55 à 56° l'addition de complément demande pour provoquer l'hémolyse à être plus considérable, il faut en effet que celui-ci ne présente pas une dilution supérieure au 1/5, au 1/3 et au 1/2.

A la température de 61° à 63° quelle que soit la proportion d'alexine ajoutée, il n'y a jamais d'hémolyse, elle manque d'ailleurs presque totalement à la température plus basse de 57 à 58°.

Ultérieurement, afin de nous rapprocher le plus possible de ce qui peut se passer *in vivo*, nous emploierons comme alexine le sérum de lapin, cela nous dispensera d'avoir recours au dosage qui serait indispensable avec tout autre sérum.

Nous devons enfin faire remarquer que si la réactivation devient d'autant plus difficile que le sérum a été

plus chauffé, elle ne l'est pas également pour tous les sérums humains. Ce fait correspond à ce qui a été constaté à propos de l'action de la chaleur sur le sérum humain à savoir que tous les sérums humains ne perdent pas leur pouvoir hémolytique à la même température.

REACTIVATION ET TOXICITÉ DU SÉRUM

Étant donné les résultats des expériences pratiquées *in vitro*, nous voyons que le sérum humain est capable de récupérer le pouvoir hémolytique qu'il a perdu sous l'action de la chaleur, si celle-ci n'a pas toutefois dépassé un certain degré.

Nous nous sommes demandé alors si ces faits ne pouvaient pas venir éclairer l'action du sérum hémolytique sur l'organisme du lapin. Si l'hypothèse qui consiste à regarder l'action toxique de ce sérum comme résultant directement de son pouvoir globulicide est exacte, le sérum chauffé très légèrement aux environs de 50° (49°, 51°, 52°), c'est-à-dire capable de récupérer son pouvoir hémolytique devra déterminer des troubles plus graves que le sérum chauffé à 63°, 64° qui n'est plus réactivable.

Pour émettre cette opinion il fallait croire évidemment à la possibilité d'une réactivation *in vivo* et nous avons regardé comme admise l'existence de l'alexine dans le plasma circulant. Les faits que nous avons constatés ne sont guère favorables à la théorie contraire émise par Metchnikoff, et appuyée par Bordet et Gengou qui se

basent sur l'expérience suivante : si après avoir recueilli du sang dans des tubes paraffinés ou huilés afin de supprimer la coagulation, on recueille le plasma surnageant, on constate qu'il n'y a pas d'alexine.

D'autres auteurs admettent au contraire sa présence dans le plasma circulant : Wassermann, Rehns, Falloise, Lambotte et Stienon, Sachs, Domeny, Gruber, Ascoli, Hewlett sont de cet avis. Tout ce qui va suivre est en faveur de cette dernière opinion.

Il paraît en effet difficile d'expliquer d'une autre façon les phénomènes qui seront observés.

Avant d'expliquer notre technique, nous voulons rapporter une expérience qui nous a guidé dans la façon dont il fallait opérer.

Expérience

Sérum chauffé à 52°. N'hémolyse plus les globules de lapin.

Injection de ce sérum aux lapins 91 et 92.

Lapin 91. — P : 15.00 grammes.

Injection de 22 centimètres cubes de sérum frais.

Lapin 92. — P : 1.450 grammes.

Injection d'un mélange de 7 centimètres cubes de sérum de lapin frais et 15 centimètres cubes de sérum chauffé.

Les deux animaux meurent aussi rapidement l'un que l'autre.

Ainsi donc, que le sérum ait été réactivé ou non *in vitro* la mort se produisait.

L'interprétation de ce phénomène se trouve dans la réactivation des deux sérums précédents par l'alexine du plasma circulant. Étant ainsi réactivés ils étaient ren-

dus hémolytiques et toxiques. Il était donc inutile d'ajouter du complément avant l'injection puisque celui-ci existait dans l'organisme du lapin ; c'est ce dont on a tenu compte dans les expériences ultérieures.

Les sérums qui seront utilisés, sont au maximum vieux de vingt-quatre heures et ont été recueillis avec une asepsie suffisante pour qu'on ne puisse pas incriminer les actions microbiennes. Afin de faciliter la rétraction du caillot, le sang était mis à l'étuve sèche à 37° pendant une à deux heures environ : on le versait ensuite dans des tubes stériles qu'on laissait au laboratoire toute une nuit, de cette façon la sédimentation des globules s'opérait facilement et la centrifugation était inutile. Le sérum était alors injecté à deux animaux : l'un recevait le liquide chauffé à 51° ou 52° et l'autre celui chauffé à 62°.

Le chauffage ou plus exactement l'inactivation était faite au bain-marie, les variations du thermomètre étaient suivies minutieusement. On prolongeait le temps d'étuve pendant une demi-heure et l'on s'assurait ensuite de la disparition du pouvoir hémolytique du sérum chauffé à 51°-52°. Cette dernière opération était faite avec le plus grand soin car on laissait pendant deux heures au minimum le sérum en contact avec les globules. Le résultat fut toujours négatif. La diffusion de l'hémoglobine ne se montrait pas et dans le fond du tube, les globules étaient collés formant un véritable pain à cacheter. Cependant, dans certains cas, si après ce long temps à la température de 50° et 51°, on agitait le tube à hémolyse, on pouvait voir apparaître une teinte jaune ocre

dans le liquide surnageant. Celle-ci était si faible que nous l'avons négligée, surtout si on la compare d'une part avec l'hémolyse intense et totale obtenue avec le sérum frais, en l'espace de 4 à 5 minutes au bain-marie et d'autre part avec celle obtenue en activant ce sérum chauffé à 51°-52°.

Après avoir pris ces précautions, le sérum était injecté dans le même quart d'heure aux deux animaux dans la veine marginale de l'oreille.

La vitesse adoptée fut très grande car nous mettions à peine deux minutes pour faire passer 15 à 16 centimètres cubes de liquide.

La quantité de sérum injectée fut presque toujours de 2 centimètres cubes par 100 grammes d'animal : étant donné la grande quantité de sérum nécessaire, nous avons pris des lapins très jeunes dont le poids dépassait rarement 1.000 grammes. Très souvent d'ailleurs les deux animaux étaient de la même grosseur. Nous avons même opéré sur des lapins de la même portée.

Les résultats obtenus nous paraissent donc assez comparables les uns aux autres puisque nous nous sommes placé autant que possible, dans des conditions d'expériences analogues.

Enfin la numération des globules rouges était faite avant et après l'expérience. Dans les derniers essais on examinait parallèlement l'action *in vivo* et l'action *in vitro* du sérum, chauffé et réactivé, sur les globules de lapin. Les globules employés étaient lavés trois fois à l'eau salée à 9 °/₀ et n'étaient âgés que de huit heures.

au maximum; le complément de lapin dont nous nous servions était âgé de quelques heures.

Nous tenons à faire remarquer que très souvent l'injection du sérum chauffé à 61°5 et 62° est assez pénible, à peine a-t-on poussé avec le piston 3 ou 4 centimètres cubes que l'on est tenu en échec par une résistance que rien ne peut forcer. Si l'on se porte sur l'autre oreille dans la veine marginale, on éprouve la même difficulté. Ce phénomène, quoique très connu de tous les physiologistes, n'est cependant pas expliqué : on a invoqué la vaso-constriction des vaisseaux périphériques.

Quoi qu'il en soit, dans ce cas, il ne reste plus que les veines du dos de l'oreille ; étant donné qu'elles sont recouvertes d'une peau très mobile il est très difficile d'entrer sans coup férir : aussi il est plus simple de les dénuder d'abord.

Expérience 1

19 octobre. — 1° Sérum chauffé à 62° ; n'hémolyse plus les globules de lapin.

Lapin 87. — Injection du sérum précédent à la dose de 35 centimètres cubes c'est-à-dire 28 centimètres cubes par kilogramme.

La durée de l'injection a été de deux minutes.

L'animal présente aussitôt après une miction de coloration normale et une dyspnée légère mais il n'est pas affaissé.

20 octobre. — L'animal se porte très bien et il est encore vivant quinze jours après.

Expérience 2

27 octobre.— 1° *a*) Sérum chauffé à 52°; mis en contact avec les globules de lapin pendant deux heures, il ne les hémolyse pas.

b) Lapin 90. — P : 1.800 grammes.

Injection du sérum précédent à la dose de 30 centimètres cubes.

L'animal la supporte très mal, quelques minutes après, il a une miction puis devient très fatigué et oppressé il a une hémoglobinurie très abondante; la gêne respiratoire, la fatigue augmentent, il se tient encore sur les pattes mais il suffit de le surprendre par un mouvement un peu brusque pour le voir rester sur le ventre les quatre pattes étendues, il n'a plus l'énergie de se relever.

2° *a*) Sérum chauffé à 62° provient du même malade que celui chauffé à 52°.

b) Lapin 89. — Présente aux oreilles des collections purulentes. P. : 1.520 grammes. Injection du sérum à 62° à la dose de 30 centimètres cubes. L'animal présente une légère gêne bientôt dissipée, n'a pas de miction et mange les feuilles de choux qu'on lui présente. Il circule dans le laboratoire.

28 octobre. — Les deux animaux sont trouvés morts.

Autopsie. — Lapin 90. — Les reins sont rouges hyperémiques, la rate est ecchymotique.

Examen histologique. — Reins. — Ces organes sont extrêmement infiltrés par l'hémoglobine, il s'en trouve dans les différents segments du tube urinifère, la rate est très congestionnée et très hémorragique.

Lapin 89. — L'intestin est dépoli, le gros intestin en particulier offre en certains endroits des zones noirâtres presque escha-

rotiques, certaines parties des anses grêles sont complètement sphacélées, il y a donc une péritonite évidente. Les reins et la rate ont leur aspect habituel.

Examen histologique. — Ni les reins ni la rate ne présentent d'altérations, les hémorragies sont absentes.

Expérience 3

29 octobre. — 1° *a*) Sérum chauffé à 52°; n'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 88. — P : 1.930 grammes.

Injection du sérum précédent à la dose de 40 centimètres cubes.

Dix minutes après il est fatigué, la tête est secouée par les mouvements respiratoires; les pattes de devant allongées, il est immobile, les yeux clos, mais il réagit encore aux excitations, la respiration devient de plus en plus saccadée. Une hémoglobinurie se produit à 5 h. 15 du soir, puis une autre à 9 h. 15.

30 octobre. — On constate la mort à 7 heures du matin, elle a dû se produire dans la nuit.

Autopsie. — Les reins et la rate sont très congestionnés.

Examen histologique. — *Rein.* — Les glomérules sont intacts ou à peu près, il y a dans les tubes excréteurs des cylindres hyalins ; dans les tubes urinifères existe un réseau très délicat légèrement rosé, il s'en trouve également dans la cavité glomérulaire.

Dans l'intervalle des tubes existe une congestion intense en plusieurs endroits de la coupe, les tubes urinifères ont perdu complètement leur endothélium de revêtement, il ne reste plus que la membrane basale colorée en rose par l'éosine.

2° *a*) Sérum chauffé à 62°.

b) Lapin 84. — P : 1.650 grammes.

Injection du sérum précédent à la dose de 40 centimètres cubes.

L'animal ne paraît pas incommodé.

30 octobre. — L'animal est bien portant et vit encore dix jours plus tard.

Expérience 4

31 octobre. — Le sérum qui sert dans ces deux expériences peut être regardé comme normal car il provient d'un convalescent de pneumonie.

1° *a*) Sérum chauffé à 53°-54° pendant une demi-heure, n'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 95. — P : 810 grammes.

Globules rouges. . . . 3.780,000.

Injection de 12 centimètres cubes du sérum précédent, aussitôt après affaissement et dyspnée, puis rétablissement progressif, hémoglobinurie.

G. R. . . . 2.200,000.

1er novembre. — L'animal survit.

2° *a*) Sérum chauffé à 63°-64° pendant une demi-heure.

b) Lapin 96. — P : 830 grammes. G. R. . . . 3.020,000.

Injection de 25 centimètres cubes du sérum précédent.

Très légère gêne passagère, mais bientôt l'animal trotte.

G. R. . . . 3.280,000.

Expérience 5

31 octobre. — Le sérum provient d'un sujet atteint de myocardite, il est vieux de vingt-huit heures.

1° *a*) Sérum chauffé à 54°-55°, n'hémolyse pas les globules de lapin.

b) Lapin 93. — P : 1.910 grammes. G. R. . . . 4.160,000.

Injection du sérum précédent dans la veine jugulaire à la dose de 30 centimètres cubes.

L'animal est très gêné, il se repose sur le ventre, les pattes étendues, la tête oscille à chaque mouvement respiratoire ; à deux reprises se produit une hémoglobinurie très abondante.

G. R. . . . 2.540,000.

Cependant l'animal se rétablit progressivement.

2° *a*) Sérum chauffé à 64°.

b) Lapin 94. — P : 1.890 grammes. G. R. . . . 3.960,000.

Injection de 35 centimètres cubes du sérum précédent.

Très légère gêne passagère avec dyspnée mais tout disparaît très rapidement.

L'animal trotte dans le laboratoire.

G. R. . . . 3.720,000.

1er novembre. — Les deux animaux sont vivants.

Expérience 6

2 novembre. — 1° *a*) Sérum chauffé à 53°-54°, n'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 97. — P : 960 grammes. G. R. . . . 3.980,000.

Injection de 16 centimètres cubes du sérum précédent.

L'animal est très fatigué mais il se remet peu à peu.

Au bout d'une heure il est à peu près rétabli mais il présente une forte destruction globulaire.

G. R. . . . 2.520,000.

2° *a*) Sérum chauffé à 63°.

b) Lapin 98. — P : 790. G. R. . . . 4.000,000.

Injection de 20 cent. c. du sérum précédent.

L'animal a paru un peu shoké.

G. R. . . . 3.680,000.

3° *a*) Sérum chauffé à 53°-54°.

N'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 99. — P : 900. G. R. . . . 3.520,000.

Injection de 10 cent. c. du sérum précédent.

L'animal a été très gêné pendant trois à quatre heures et a présenté une hémoglobinurie avec destruction globulaire.

G. R. . . . 2.000,000.

Expérience 7

4 novembre. — Le sérum injecté provient d'un sujet atteint de pleurésie et est âgé de 24 heures.

1° *a*) Sérum chauffé à 63°-64° pendant une demi-heure.

b) Lapin 101.—P : 950 grammes. G. R. . . . 3.920,000.

Injection de 19 cent. c. du sérum précédent.

L'animal la supporte très bien.

G. R. . . . 3.280,000.

2° *a*) Sérum chauffé à 52°-53°. N'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 102.— P : 890 grammes. G. R. . . . 3.880,000.

Injection de 19 cent. c. du sérum précédent.

L'animal présente de suite de la dyspnée. La tête est projetée en avant à chaque mouvement respiratoire, puis le lapin se couche sur le ventre, il essaie de se relever et meurt après avoir poussé quelques cris.

La mort s'est produite très rapidement trois quart d'heures après l'injection et une deuxième numération n'a pu être faite.

Autopsie. — Les organes sont normaux, la rate et les reins ne sont pas congestionnés.

Examen histologique. — La rate est à peu près normale ; dans les reins on note seulement quelques cylindres rosés intra-tubulaires avec leur aspect habituel.

Expérience 8

5 novembre. — Sérum vieux de 24 heures.

a) Sérum chauffé à 53°-54° N'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 99. — (A déjà servi dans l'expérience 6).

G. R. . . . 2.640,000.

Injection dans la veine jugulaire de 20 cent. c. du sérum précédent ; aussitôt après l'animal est très affalé puis il paraît se remettre un peu, mais « il respire de la tête », les yeux sont fermés et il est roulé en boule ; deux heures après, l'état est plus grave, l'animal est couché sur le flanc, la tête sur le parquet, les quatres pattes étendues, il ne répond plus aux excitations ; il se laisse manier comme une masse inerte.

G. R. . . . 80,000.

La mort survient deux heures après l'injection.

Autopsie. — Urines hémoglobinuriques dans la vessie, les reins sont noirâtres et violacés ; à la coupe ils apparaissent extrêmement congestionnés, la rate est à peu près normale ; il n'y avait de caillots ni dans le cœur ni dans les gros vaisseaux.

Examen histologique. — *Rein.* — Dans ce cas on trouve du sang laqué jusque dans les portions élevées des tubes urinifères et en particulier dans les tubes contournés. Les glomérules sont en certains endroits envahis par des masses rosées anhistes.

Rate. — Cet organe est le siège d'abondantes hémorragies analogues à celles que l'on trouve dans les rates de lapin injecté avec du sérum frais.

Expérience 9

6 novembre. — 1° *a*) Sérum chauffé à 52°-53° ; n'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 90. — (A déjà servi à l'expérience 4).

P : 690 grammes. G. R. . . . 3.340,000

A 2 h. 15, injections de 12 cent. c. du sérum précédent.

L'animal est de suite fatigué, il respire de la tête mais réagit encore aux excitations.

A 3 h. 10, G. R. . . . 2.160,000

A 3 h. 45, G. R. . . . 1.560,000

A 4 h. 10. . . . . mort.

Autopsie. — Urines hémoglobinuriques dans la vessie. Caillots dans les cavités droites du cœur. Les reins sont très congestionnés, la rate est très grosse.

Examen histologique. — *Rein.* — Tous les tubes excréteurs sont remplis de sang laqué. La rate présente au maximum des lésions congestives et hémorragiques.

2° *a*) Sérum chauffé à 63°-64°.

b) Lapin 95. — (A déjà servi à l'expérience 4). P : 620 grammes.

G. R. . . . 3.800,000

Injection dans la veine jugulaire de 20 cent. c. du sérum précédent.

Quelques heures après il trotte dans la salle.

G. R. . . . 3.500,000.

Il est survenu des incidents opératoires qui ont provoqués au niveau de la région cervicale des délabrements assez grands ce qui permet de prévoir des complications opératoires.

7 novembre. — Mort à 5 heures du soir.

Autopsie. — Les reins et la rate sont normaux. Les urines contenues dans la vessie sont claires. Les poumons présentent des foyers d'hépatisations.

Examen histologique. — Les reins présentent seulement un peu de congestion, la rate est absolument normale.

Expérience 10

9 novembre. — 1° *a*) Sérum chauffé à 52°-53°. N'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 103. — P : 735 grammes.

Injection de 19 cent. c. du sérum précédent.

Meurt 2 heures après en présentant les symptômes habituels.

2° *a*) Sérum chauffé à 62°, 63°.

b) Lapin 104. — P : 620.

Injection de 20 cent. c. du sérum précédent.

Mort brusque. (Y a-t-il eu une erreur du chauffage ?).

L'autopsie ne décèle rien de spécial.

Expérience 11

11 novembre. — Sérum vieux de 24 heures.

1° *a*) Sérum chauffé à 51°-52° n'hémolyse pas les globules de lapin.

b) Lapin 101. — (A déjà servi dans l'expérience 7) P : 950 grammes.

G. R. . . . 3.920,000.

Injection de 19 cent. c. du sérum précédent.

Immédiatement après l'animal trotte dans la salle, présente une miction ; la gêne habituelle apparaît, la dyspnée se montre et il ne tarde à se produire une hémoglobinurie.

G. R. . . . 2.080,000.

Mort à 4 h. 30.

Autopsie. — Les reins sont relativement peu congestionnés ; dans la vessie hémoglobinurie abondante, il existe du sang dans le péritoine.

2° *a*) Sérum chauffé à 62°.

b) Lapin 97. — (A déjà servi dans l'expérience 6). P : 830 grammes.

G. R. . . . . 3.220,000.

Injection de 18 cent. c. du sérum précédent.

L'animal ne présente aucune gêne.

G. R. . . . 3.200,000.

13 novembre. — Mort.

L'animal présentait une diarrhée sanguinolente.

Expérience 12

13 novembre. — 1° *a*) Sérum chauffé à 51°-52°, n'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 105. — P : 765 grammes.

Injection de 18 cent. c. du sérum précédent.

Quelques minutes après l'animal urine, la respiration augmente et la mort survient 55 minutes après l'injection.

Autopsie. — Rien de particulier au point de vue macroscopique.

Examen histologique. — Les tubes excréteurs des reins sont

remplis par des masses de sang colorées d'une façon intense par l'éosine.

Les tubes sécréteurs présentent à leur centre de fins réseaux légèrement rosés ; il s'en trouve également dans la cavité glomérulaire.

Rate. — Tout son parenchyme est dilacéré par des foyers hémorragiques.

2° *a*) Sérum chauffé à 62°-63°.

b) Lapin 106. — P : 865 grammes.

Injection de 23 cent. c. du sérum précédent.

Crise de polypnée, mais l'animal se rétablit.

Expérience 13

13 novembre. — Sérum vieux de 20 heures.

1° *a*) Sérum chauffé à 62°-61°5.

b) Injection de 23 cent. c. du sérum précédent.

L'animal ne présente aucune gêne.

2° *a*) Sérum chauffé à 51°3-50°8, n'hémolyse pas les globules de lapin.

b) Lapin 108. — P : 975 grammes.

Injection de 17 cent. c. du sérum précédent.

L'animal est aussitôt anhélant, a un mouvement de procursion, se couche sur le ventre, présente quelques mouvements convulsifs, bat l'air de ses pattes, pousse deux ou trois petits cris et meurt.

Autopsie. — Caillots dans la veine cave inférieure et dans le ventricule droit.

Expérience 14

1° *a*) Sérum chauffé à 52°-50°. N'hémolyse plus les globules de lapin.

b) Lapin 109. — P : 940 grammes.

Injection de 17 cent. c. du sérum précédent.

Mort en cinq minutes.

2° *a*) Sérum chauffé à 56°.

b) Lapin 111. — P : 1.070 grammes.

G. R. . . . 3.920,000

Injection de 23 cent. c. du sérum précédent.

L'animal n'est pas trop gêné pendant les premières minutes, mais plus tard il est affalé et anhélant, il a présenté deux hémoglobinuries.

G. R. . . . 1.700,000.

Expérience 15

1° *a*) Sérum chauffé à 62°.

b) Lapin 112. — P : 900 grammes.

Injection de 23 cent. c. du sérum précédent.

L'animal n'a présenté aucune gêne.

2° *a*) Sérum chauffé à 51°-52°, n'hémolyse pas les globules rouges même après trois heures d'étuve.

b) Lapin 113. — P : 900 grammes.

Injection de 19 cent. c. du sérum précédent.

L'animal ne présente rien d'anormal pendant deux ou trois minutes, puis apparaît de la dyspnée suivie d'affaissement. Brusquement l'animal se remet sur ses quatre pattes, la tête se plaçant en hyperextension, il fait quelques pas, a une miction et

reste sur le ventre les quatre pattes étendues. Il a de nouveau un mouvement de propulsion, bat l'air de ses pattes, se roule sur lui-même, pousse quelques cris et meurt.

Autopsie. — Faite quand le cœur battait encore, elle montre l'absence de caillots dans le cœur et dans les veines.

Expérience 16

1° *a*) Sérum chauffé à 62°-63°.

b) Lapin 114. — P : 925 grammes.

G. R. . . . 3.680.000.

Injection de 20 cent. c. du sérum précédent.

L'animal a une miction, paraît un peu fatigué, mais au bou de vingt minutes il est à peu près normal, sauf un peu de dyspnée.

G. R. . . . . 3.700,000.

2° *a*) Sérum chauffé à 52°-53°, n'hémolyse plus les globules de lapin même après trois heures de séjour à l'étuve.

Le même sérum chauffé entre 50° et 51° ne possédait pas davantage de pouvoir hémolytique.

Activation positive pour le sérum chauffé à 50°-51° avec un complément dilué à 1/50 elle est négative quelle que soit la dose de ce dernier avec le sérum à 59°-60°.

b) Lapin 118. — P : 978 grammes.

G. R. . . . . 4.200,000.

Injection de 17 cent. c. du sérum précédent.

Aussitôt après dyspnée et miction ; la fatigue est évidente, car deux ou trois secousses laissent l'animal couché sur le flanc ; il paraît se produire une légère amélioration, mais celle-ci n'est que passagère.

G. R. . . . . 2.280,000.

Si on le pousse du pied il ne répond plus, et reste étendu ; il meurt quelques instants après.

Autopsie. — Le cœur ouvert, lorsqu'il était encore animé de battements ne présentait pas de caillots. Les reins et la rate sont légèrement congestionnés, il y a du sang dans le péritoine, la vessie contient des urines hémoglobinuriques.

Examen histologique. — Les tubes excréteurs présentent à leur intérieur du sang laqué. Le parenchyme splénique offre un aspect hémorragique particulièrement marqué ici.

Expérience 17

23 novembre. — 1° *a*) Sérum chauffé à 61°-62°.

Activation négative quelle que soit la dose employée.

b) Lapin 116. — P : 850 grammes.

Injection 23 cent. c. du sérum précédent.

Très légère gêne passagère, dyspnée.

2° *a*) Sérum chauffé à 51°, il n'existe pas d'hémolyse des globules rouges après deux heures d'étuve : après six heures, très légère teinte jaune pâle du liquide surnageant.

Activation positive du sérum chauffé à 51°, avec une dilution du complément au 50e.

b) Lapin 117. — 1.100 grammes. Injection de 20 cent. c. du sérum précédent.

L'animal trotte pendant une minute puis brusquement la tête se place en hyperextension et la mort survient.

Autopsie. — Caillots dans la cavité droite du cœur et dans la veine cave inférieure.

Examen histologique. — La rate est le siège d'abondantes

hémorragies. Les reins ne présentent que des altérations insignifiantes.

Expérience 18

25 novembre. — 1° *a*) Sérum chauffé à 51°, 52°, n'hémolyse plus les globules de lapin même après 2 h. 30 d'étuve.

Activation positive avec une dilution du complément au 1/50°.

b) Lapin 118. — P : 800 grammes.

G. R. . . . . 3.880,000.

Injection de 15 cent. c. du sérum précédent.

Il trotte pendant deux à trois minutes, a une miction puis s'affaisse, il est pendant vingt minutes complètement inerte, tend à se remettre un peu, mais bientôt il ne peut plus supporter le poids de sa tête qu'il laisse tomber sur le parquet, les yeux sont clos.

G. R. . . . . 2.160,000.

Mort deux heures après l'injection.

Autopsie. — Il existe du sang dans le péritoine, la vessie est remplie d'urines rouges foncées.

Examen histologique. — Les reins présentent des tubes excréteurs et anhistes. La rate est très hémorragique.

2° *a*) Sérum chauffé à 61°-62°.

Activation nulle quelle que soit la dose de complément employée.

b) Lapin 119. — P : 820 grammes.

Injection de 23 cent. c. du sérum précédent, gêne très passagère.

Expérience 19

27 novembre. — 1° *a*) Sérum chauffé à 51°, n'hémolyse plus les globules de lapin après une heure et demie d'étuve, au bout

de trois heures très légère teinte jaune pâle du liquide surnageant, que contient le tube à réaction.

Activation positive avec une dilution du complément au 1/50

b) Lapin 121. — P : 875 grammes. G. R. . . . 4.040,000.

Injection de 14 cent. c. du sérum précédent.

L'animal est assez oppressé, mais se tient encore sur ses pattes, il réagit d'ailleurs d'une manière assez vive aux excitations.

G. R. . . . . 2.600,000.

Les symptômes ne sont d'abord pas trop alarmants sauf une dyspnée intense, car l'animal respire de la tête, puis assez rapidement il se produit une aggravation, l'affaissement est extrême. Le lapin est couché sur le ventre les quatre pattes étendues ; il n'essaie pas de se relever quand on le pousse du pied. Il finit par présenter quelques convulsions et meurt.

Autopsie. — Les lésions consistent en une hémoglobinurie très abondante, intra-vésicale et en un épanchement sanguin intra-péritonéal ; il existe même des caillots assez nombreux entre les anses intestinales. Mais il n'y en a pas dans le cœur et dans la veine cave inférieure. Les reins et la rate ne paraissent pas extrêmement congestionnés.

Examen histologique. — Les tubes excréteurs des reins présentent des cylindres rosés et amorphes, la rate est simplement congestive.

2° *a*) Sérum chauffé à 61°.

Activation négative quelle que soit la dose du complément.

b) Lapin 120. — P : 740 grammes. G. R. . . . 3.200,000.

Injection de 20 cent. c. du sérum précédent.

L'animal ne présente aucune gêne.

G. R. . . . . 3.400,000.

Les résultats que nous avons à noter permettent d'insister particulièrement sur ce fait, c'est que l'injection de sérum chauffé à 52° est suivie de phénomènes analogues à ceux qui accompagnent l'injection de sérum frais. En effet comme avec ce dernier on constate, une destruction globulaire et l'hémoglobinurie. L'autopsie vient confirmer ces constatations ; car les animaux présentent absolument les lésions déjà décrites, c'est-à-dire congestion et hémorragie de la rate et des reins, congestion de l'intestin grêle et du gros intestin, épanchement sanguin dans le péritoine.

Nous dirons même que là où la mort est produite lentement elles atteignent une intensité que nous avons rarement obtenue avec du sérum frais.

Tous ces symptômes, toutes ces lésions se produisent avec un sérum qui peut encore récupérer *in vitro* son pouvoir hémolytique ; ils sont absents chez celui qui ne possède pas cette propriété.

Si nous envisageons les résultats, au point de vue mortalité, nous voyons celle-ci beaucoup plus grande à la suite des injections à 51°-52° ; les expériences 1, 8, 12, 13, 7, 17, 18, 19 sont à ce sujet absolument concluantes. Alors que les animaux ayant reçu le sérum à 51°-52° meurent en l'espace de quelques heures, ceux qui ont reçu le sérum à 62° vivent encore longtemps après.

Reste à discuter certaines expériences ; la deuxième nous paraît devoir attirer l'attention, il est bien démontré ici que le lapin 87 est mort de péritonite ; très vivant, après l'injection il n'a pas présenté les phénomènes

d'intoxication sérique tels qu'on les rencontre chez le lapin 90, c'est-à-dire des lésions rénales et spléniques.

Dans l'expérience 4, le lapin 95 a été beaucoup plus touché que le lapin 96 ; la même remarque peut être faite pour les expériences 5 et 6. Si la mort ne survient pas ici, c'est que le sérum n'était pas chauffé à 51° mais à 53°-54° et donc d'une réactivation plus difficile.

Nous arrivons aux morts provoquées par le sérum à 63°-64°, les morts lointaines nous paraissent assez explicables ; le gros délabrement qu'a dû supporter le lapin 95, les lésions de broncho-pneumonie qu'il présentait à l'autopsie sont suffisants pour expliquer la mort vingt-quatre heures après.

Dans l'observation 11, l'animal a succombé quarante-huit heures après à la suite d'une diarrhée abondante, faut-il incriminer le sérum ?

L'observation 10 soulève différentes hypothèses : la brusquerie avec laquelle elle est survenue fait de suite penser à la formation d'une thrombose intra-cardiaque ou intra-vasculaire. Il s'agit peut-être ici d'une erreur de chauffage.

Des expériences précédentes, on peut déduire que la réapparition des propriétés hémolytiques par la réactivation entraîne la réapparition des propriétés toxiques. Il existe donc une nouvelle analogie entre la toxicité et l'hémolyse.

CONCLUSION GÉNÉRALE

I) Chez tout animal dont les globules sont fortement hémolysés par le sérum humain (le lapin et le cobaye), les phénomènes toxiques apparaissant à la suite d'une injection intra-veineuse peuvent être assimilés aux phénomènes hémolytiques et se confondre avec eux.

Les preuves de cette assertion se trouvent :

1° Dans le désaccord des différents auteurs quand il s'agit d'évaluer la toxicité du sérum humain ; les différences dans les résultats s'expliquent parfaitement si l'on invoque, comme causes de la mort, des accidents mécaniques, thromboses ou embolies, résultant de la destruction globulaire ;

2° Dans les altérations viscérales que nous avons pu provoquer ;

3° Dans l'action de la chaleur ; celle-ci fait en effet disparaître à la fois, les propriétés hémolytiques et les propriétés toxiques ;

4° Dans le parallélisme des phénomènes toxiques et des phénomènes de réactivation que nous avons pu obtenir *in vivo* ;

5° Dans les phénomènes sanguins que nous avons constatés chez le cobaye après une injection intra-péritonéale.

II) Chez tout animal dont les globules sont relativement peu hémolysés par le sérum humain, l'identité entre les phénomènes toxiques et globulicides n'est plus absolue. C'est ce que démontrent nos expériences pratiquées sur le chat.

Vu, et approuvé,
le Président de thèse,
GAUCHER

Vu le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Albu. — Toxicitat normalen und pathol. Sérumflussigkeiten. *Virchov's Archiv*, Bd, C. IL. 8.405.

Arloing. — Action du sérum normal sur l'organisme. *Lyon médical*, 1895, vol. 79, p. 151.

Baylac. — De la toxicité du sérum sanguin. *Bulletin de la Société d'histoire naturelle de Toulouse*, mai 1900.

Belfanti et Carbonne. — Produzione di sostance tossiche nel siéro di animali inoculati con sangue étérogéno. *Giorn. delle R. Acad. di. med. di. Torino*, 1898, nº 8.

Batelli. — L'Hémolyse *in vivo* chez les animaux normaux. *Société de Biologie*, 28 mai 1904, LVI, 848.

Bertino (A.). — Sur le passage des lysines de la mère au fœtus. *Archivoi, Ital. di. Sinécoligia*, mars 1805, p. 97-121.

Bernard (Léon). — Toxicité du sérum sanguin et de l'urine. *Revue de Médecine*, 10 février 1900.

— Thèse Paris, 1900.

Bouchard. — Leçons sur les auto-intoxications.

Bordie. — The immed. action of an intraveinous injec. of. Blood-sérum. *Journal of Physiologie*, 1901, p. 48.

Bar et Renon. — Toxicité du sang d'une femme atteinte de troubles gravido-cardiaques. *Société de Biologie*, p. 188.

Buchner. — Wit. untersuch uben die bactérienfeindlichen u. globul Wirkungen, des Blutsérums.

Bordet (J.). — Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum des animaux injectés de sang défibriné. *Ann. Inst. Pasteur*, XII, p. 628, 1898.

Bordet (J.). — Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XIV, p. 257, 1900.

— Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XV, p. 303, 1901.

— Sur le mode d'action des antitoxines sur les toxines. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XVI, p. 161, 1902.

— Les propriétés des sensibilisatrices et les théories chimiques de l'immunité. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XVIII, p. 593, 1904.

Bordet et Gay. — Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XX, p. 466, 1906.

Bosc et Vedel. — Société de Biologie, 1885.

Cabannès. — Recherche au sujet de la toxicité des sérums hétérogènes. *Société de Biologie*, 4 mai 1907.

Camus et Pagniez. — Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques. *C. R. Biologie*, 6 juillet 1901.

— Existence d'une substance antihémolysante dans le sérum humain, *Ibid.*

Cantacuzène. — Variations quantitatives des G. R. provoquées chez le lapin par les injections de sérum hémolytique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, p. 378.

Castellino. — Action du sérum du sang pathologique sur les G. R. normaux. *Gas degli osped Napoli*, 1891.

Cernovodeanu (Victor-Henri). — Différence entre le sérum chauffé à 56° et le sérum normal. Des alexines. *Soc. Biologie*, 20 mai 1905.

Charrin. — Toxicité du sérum sanguin dans l'urémie. *Archives de physiol.*, janvier 1892.

Carré et Vallé. — Substances toxiques des sérums normaux. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, p. 125-175, 1902-1903.

Calmette. — Sur l'action hémolytique du venin de cobra. *C. R. de l'Acad. des Sciences*. Séance du 16 juin 1902.

Cavadias. — Le propriétés biologiques du sérum sanguin au cours de l'urémie. *Th. Paris*, 1910.

Daremberg. — Pouvoir destructeur du sérum sanguin sur les G. R. *Soc. Biologie*, 1891.

Dumarest. — Recherches expérimentales sur les propriétés toxiques du sérum sanguin. *Thèse de Lyon*, 1896-1897.

Erhlich et Sachs. — Ueber die Vielheit der Complemente des sérums. *Berlin. kl. Woch.*, 1902, p. 297.

— (Du mode d'action des antiambrocepteurs) *Berlin klei Woch.*, 8 mai 1905, p. 551.

Erhlich et Morgenroth. — Zur théorie der Lysinwirkung. *Berlin. kl. Woch.*, 1899, n° I; *Ibid.*, 1899, p. 481; *Ibid.*, 1900, p. 453; *Ibid.*, 1901, p. 250; *Ibid.*, 1901, p. 569; *Ibid.*, 1901, p. 598.

Ehrmann et Peiffer. — L'action nécrosante des sérums normaux. *Beit. f. Hyg.*, t. II, p. 2, 12 septembre 1905, p. 182.

Falloise (A). — Sur l'existence de l'alexine hémolytique dans le plasma sanguin. *Bull. Acad. Roy. Belgique*, 1903, 521-596.

Flexner et (Hideyo) Noguchi. — On the pluraty of cytolysine in normal blood Sérum. *University of Pensylviana Bulletin*, XVI, 158, 163, 1903.

Friedenthal et Lewandowsky. — Toxicité du Sérum sanguin. *Archiv. fur Anatomie und Physiologie*, 1899, p. 531.

Gengou. — Origine de l'alexine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1901.

D'Abundo. — Action bactéricide et toxique du sang des aliénés. *Revista spérimentale di frénética et di medicina légale*, 1892.

Giuseppe Bellei. — L'Hémolyse par le plasma et le Sérum sanguin. *Munch. médic. Woch.*, n° 2, 1904, p. 55-58.

Gottlieb-Salus. — Wirkungen normalen sera auf den Organismus. *Mediz. Klinik.*, 1908, n° 27.

Goussev (G.-A.). — Contribution à l'étude de la détermination quantitative des alexines dans les Sérums humains. *Rousski Vratch*, 9 février 1902, 3 août 1902.

Gruber. — Sur la théorie des anticorps. *Munc hener, Medic. Wochenschrift*, 12, 19, 26 novembre 1901.

Hayem. — Du sang.

Hamey. — De la prétendue toxicité du sang. Action coagulatrice des injections de sérum. *Soc. Biologie*, mars 1894.

— Acad. des Sciences, oct. 1888. *Soc. de Biologie*, août 1894.

Halphern. — Les Hémolysines dans le sérum humain. *Berliner Klin. Woch.*, 1121-1154, 1er, 8 déc. 1902.

Hobbs. — Néphrite expérimentale chez le cobaye par injection ce sérum d'urémique. *Gazette hebd. des Sciences médicales de Bordeaux*, 12 mai 1901.

Hoke (E.). — La fixation de la cytase par les cellules d'organes. *Centralb. f. Bakt I. Origin.*, t. XXXIV, n° 7, octobre 1903, p. 692-696.

Henri (V.). — Recherches physico-chimiques sur l'Hémolyse. Acad. des Sciences, CXL, 101-104, 9 janvier 1905.

Herman (N.). — Sur l'origine des alexines. *Bulletin de l'Acad. Royale de Médecine de Belgique*, XVIII, 137, 1904.

Iagn (P.-P.). — Action du radium sur le sérum hémolytique spécifique. *Rousski Vratch*, 1er mai 1904, p. 653.

Joffroy et Serveaux. — Recherche de la toxicité, toxicité vraie et toxicité expérimentale. *Archives de médecine expérimentale*, 1896.

Kentzler. — Teneur en complément du sang dans différentes formes de tuberculose pulmonaire. *Berliner, Klin. Wochens.*, 13 mars 1905, p. 284-288.

Koeppe. — Ueber Hémolyse XXI Congress fur innere Medizin, 1904. *Deutch. med. Wochen.*, 1904, n° 25, B. de 575

Leclainche et Remond. — Épreuve de la toxicité du sang par injection intra-péritonéale. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 26 mai 1894.

Landsteiner et Eisler (von). — Ueber die Wirkungweise hamolyticher Sera. *Wiener kl. Woch.*, 1904.

Landsteiner et Reich. — Ueber die Immunsierung process. *Zeitsch. f. Hyg.*, t. I, VIII f 2, 24 septembre 1904.

Lehmann. — Sur la destruction du complément *in vivo* du sang. d'une espèce étrangère. *Beitrag. z. Chem. Physiol.*, t. IX, octobre 1907, p. 80-88.

Lesné. — Th. Paris, 1899.

Lesné. — Toxicité de quelques humeurs sur les G. R. du lapin. *Soc. Pédiatrie*, février 1906.

Linossier et Lemoine. — Action néphrotoxique des sérums normaux. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 25 avril 1903.

Lefman (G.). — Zur Kenntnis des Giftsubstansen des artfremden Blutes. *Beit. zur. Chem., Phys., u. Parh.*, 1907.

Libermann (L. von). — Ueber Hamagglutination und Hématolyse. *Biochem. Zeitch*, 1907, t. IV, I, p. 25.

Lenoir. — Revue générale. *Gaz. des Hôpitaux*, 1892.

Mairet et Bosc. — Causes de la toxicité du sérum sanguin. *Compte rendu de la Société de Biologie*, juillet 1894.

Massiou. — Toxicité du sérum. *Thèse de Bordeaux*, 1893-1894.

Mazand. — *Thèse de Paris*, 1898.

Manwaring. — On the destruction of complemente by heat. *Tans. of. the Chicago Path. Soc.*, t. VI, juin 1906.

Manwaring. — The third serum component.

Morgenroth. — Sur la fixation des ambocepteurs hémolytiques. *Munch. med. Woch.*, 1903, n° 2, 13 janvier 1903 p. 82-83.

Mya. — Sulli azione Fisioligica di sero. *Lo spérimentale*, p. 208, 1895.

Maiewsky. — Recherche sur les précitines, les hémolysines, les antihémolysines. *Arch. Sciences biologiques de Saint-Pétersbourg*, t. X, 293-307, 1904.

Morgenroth (J.). — Komplémentablenkung durch hamolytiches amboceptorem (Institut expérimentelle thérapie, Frankfurt-a-Mein). *Central. Blatt. f. Bakteriol.*, I. Abteil-original, Bd. 35, n° 4, 1904.

Mioni. — Contribution à l'étude des hémolysines naturelles. *Ann. Inst. Pasteur*, 1905, n° 2.

— Action anticoagulante du sang hétérogène chez les chiens. *C. R. Soc. de Biologie*, t. LVI, p. 762-764, 1904.

Neisser et Doering. — Zur Kentniss des hamolytichen Eigenschaften des menslichen sérums. *Berl. Klin. Woch.*, 3 juin 1901.

Nolf. — Le mécanisme de la globulolyse. *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, p. 656.

— Hémolyse. Soc. de Physiologie. *Th. Richer.*

— De l'origine du complément hémolytique et de la nature de l'hémolyse par les sérums. Brux. Acad. Royale Belg. bl. de 1910.

Nicolau. — Sur les anticorps hémolytiques naturels chez les animaux domestiques. Dosage de ces anticorps. *Soc. de Biologie*, t. LXIX, p. 216.

Ottolerghi et Mori. — L'action de l'éther éthylique sur les sérums hémolytiques et bactéricides.

Pettit. — Altérations rénales consécutives à l'injection du sérum de congre.

Pagano. — L'action toxique de la lymphe et du sang. *Archives italiennes de Biologie*, 1895.

Polk. — A clinical study of the hemolytise action of blook serum. *The journal of medic. research.*, octobre 1904 vol. XII.

Remy. — Étude de sérums hémolytiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1905, décembre.

— Contribution à l'étude des substances actives des sérums normaux. Sur la pluralité des alexines. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XVII, 25 mai 1903, p. 111-142.

Roger. — Action du foie sur le poison, thèse Paris, 1887.

— Toxicité du sérum. *P. médical*, p. 209, 1895.

Rouma. — Toxicité du sérum humain normal. *Thèse de Toulouse*, 1898.

Rummo et Bordini. — *Archives italiennes de Biologie*, vol. XII, p. 46.

Senator. — Les propriétés hémolytiques du sérum au cours de l'urémie. *Berlin Klin.*, n° 8, p. 181-183.

Senator. — Propriétés hémolytiques du sérum sanguin dans l'urémie. *Berlin. Klin. Woch.*, XLI, 181, 22 février 1904.

Sachs (H.). — Die hamolysine und ihre Beduntung der Komplemente in salzfreien Médium. *Berl. Kl. Woch.*, 1907, p. 467.

Sachs (H.). — Die hémolysine und cytotoxischen sera. *Lubrarsch-Ostertage Ergebnisse der Allgemeinen Path. Anat.*, t. VII, 1902.

— De l'action simultanée des Ambocepteurs normaux et spécifiques au cours de l'hémolyse. *Deutche medic., Woch.* de mai 1905, p. 705-707.

— Des hémolysines du sang normal. *Munch. med. Woch.*, t. II, 16 février 1904, p. 304-307.

Sachs (H.) et Ternuchi (Y.). — Die Inaktivierung der Komplémente in salzfreien Médium. *Berl. Kl. Woch.*, 1907, p. 467.

Salvioli. — Les alexines dans le sérum et dans le plasma. *Arch. Ital. Biologie*, XLII, 237-246, 1904.

Schur. — Sur l'hémolyse. *Beitrage sur Chemisch. Phys. et Path.* III, p. 89-119, 1902.

Slatineanu et Ceuca. — Réunion biologique de Bucarest, 22 et 29 janvier 1911.

Stern (L.). — Pouvoir hémolytique des sérums sanguins chez différentes espèces animales. *Soc. de Biologie*, 20 février 1904.

Tarnier et Chambrelent. — Toxicité du sérum chez les femmes atteintes d'éclampsie puerpérale. *Annales de Gynécologie et d'Obstétrique*, novembre 1892.

Wenstrand. — Hémolysis of rabbits corpuscules by human sérum invarious. diseas. *Transactions of the Chicago pathological Society*, v. 288, 1903.

Weiss. — Action des injections de sérum sanguin dans le sang. *Archv. fur. Physiologie*, t. LXVIII, 1897.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

CHAPITRE I. — *De la toxicité du sérum humain par injection intra-veineuse* 6

1) Toxicité expérimentale 11

2) Toxicité vraie 20

3) Anaphylaxie 34

CHAPITRE II. — *Intoxication sérique*. 55

1) Intoxication sérique aiguë 55

2) Intoxication sérique lente 70

3) Causes de l'intoxication. 85

CHAPITRE III. — *Essai de dissociation de l'hémolyse et de la toxicité* 99

1) Toxicité péritonéale 101

2) Toxicité chez le chat. 111

3) Évaluation du pouvoir hémolytique de différents sérums humains. 26

4) Essais de fixation de la sensibilisatrice humaine. 138

5) Suppression du complément du sérum humain. Réactivation et toxicité 163

6) Action de la chaleur sur le sérum humain . . 165

7) Réactivation du sérum humain 170

8) Réactivation et toxicité du sérum 174

Conclusion générale 196

MAYENNE, IMPRIMERIE CHARLES COLIN